Titres

et

Travaux Scientifiques

par

Dr ROGER LEROUX

Chef des travaux pratiques d'anatomie pathologique



MASSON ET Cie, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120 BOULEVARD SAINT-GERMAIN PARIS (VIe)

1927

Titres

et

Travaux Scientifiques

Titres

et

Travaux Scientifiques

du

Dr ROGER LEROUX

Chef des travaux pratiques d'Anatomie pathologique

MASSON ET CIE, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS (VIe)

1927

TITRES

TITRES UNIVERSITAIRES

Moniteur d'anatomie pathologique (1919-1921).
Docteur en médecine (1921).
Préparateur d'Anatomie pathologique (1921-1925).
Chef des Travaux pratiques d'Anatomie pathologique (1925).

TITRES HOSPITALIERS

Externe des hôpitaux de Paris (1913-1914).
Médecin assistant de l'hospice Paul Brousse (1924-1925).
Chargé du Service des autopsies de l'hospice Paul Brousse (1919-1925) et du Laboratoire d'Anatomie pathologique de l'Institut du Cancer de la Faculté de Médecine.

RÉCOMPENSES

Lauréat de la Faculté de Médecine : prix de thèse; Médaille d'argent (1921).
Prix Déroulède (1924).

SOCIÉTÉS SAVANTES

Secrétaire général de la Société Anatomique.
Archiviste de l'Association française pour l'étude du cancer.
Membre de la Lœwenhœkvereeniging.

ENSEIGNEMENT

Démonstrations pratiques d'Anatomie pathologique (1919-1921).
Conférences aux Travaux pratiques d'Anatomie pathologique (1921-1925).

Direction des Travaux pratiques d'Anatomie pathologique (1925-1926-1927).

Cours de perfectionnement de technique et diagnostic anatomo-pathologiques (1920-1927).

Conférences sur l'anatomie pathologique du Cancer (Cours de perfectionnement. Institut du Cancer, 1927).

TITRES ET AFFECTATIONS MILITAIRES

39e Régiment d'Infanterie (août 1914).

Médecin auxiliaire (août 1914).

Compagnie divisionnaire du génie 3/2 (septembre 1914-décembre 1915).

Médecin aide-major de 2e classe (décembre 1915).

Centre neurologique de la Xe Armée (décembre 1915-février 1916).

105e régiment d'Infanterie (mars 1916-novembre 1917).

Centre neurologique de la 7e Région (novembre 1917-janvier 1919).

Médecin aide-major de 1re classe (janvier 1918).

Croix de guerre :

Citation à l'ordre de la 6e Division (septembre 1914).

Citation à l'ordre de la 25e Division (septembre 1917).

OUVRAGES MÉDICAUX

Diagnostic histologique des tumeurs (en collaboration avec le Pr G. Roussy) 1 vol. 352 pages, 192 fig. Masson et Cie, édit., Paris 1921.

Technique des prélèvements et des biopsies dans la pratique clinique (en collaboration avec R. Dupont et J. Dalsace) 1 vol. 140 pages, 50 fig., Masson et Cie, édit., Paris, 1927.

INDEX CHRONOLOGIQUE

DES TRAVAUX PUBLIÉS

1916

1. **Troubles névropathiques tardifs consécutifs aux pieds gelés** (en collaboration avec G. Roussy). *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 9 juin.

1917

2. **Les manœuvres d'élongation du nerf dans le diagnostic des sciatiques médicales** (en collaboration avec G. Roussy et L. Cornil). *Presse Médicale* n° 49, 6 septembre.

1918

3. **Un signe de présomption des œdèmes provoqués tiré de l'oscillométrie** (en collaboration avec Boisseau et d'Oelsnitz). *Société médicale des Hôpitaux*, 22 mars.
4. **Diagnostic des œdèmes provoqués** (en collaboration avec Boisseau et d'Oelsnitz). *Bulletin de Réunion médico-chirurgicale 7e Région*, 15 avril.
5. **Les mains figées dans les crises d'épilepsie et d'hystérie** (en collaboration avec Boisseau). *Bulletin Réunion médico-chirurgicale 7e Région*, octobre.

1920

6. **Gliomes typiques et atypiques des nerfs périphériques** (en collaboration avec J. Lhermitte). *Association française pour l'étude du Cancer*, janvier.
7. **Un cas de métastase osseuse cliniquement primitive d'une tumeur lombaire à type hypernéphrome** (en collaboration avec G. Roussy et Ch. Villandre). *Association française pour l'étude du Cancer*, janvier.
8. **A propos de l'histogenèse du cylindrome.** *Association française pour l'étude du Cancer*, avril.

9. **Tumeurs de la surrénale et tumeurs du rein dites hypernéphromes** (en collaboration avec G. Roussy). *Association française pour l'étude du Cancer*, juillet.

1921

10. **La broncho-pneumonie du vieillard** (en collaboration avec G. Roussy). *Annales de Médecine*, avril.

11. **Récidive d'un gliome du nerf cubital** (en collaboration avec Lhermitte et Desmarest). *Association française pour l'étude du Cancer*, 21 février.

12. **Recherches anatomo-pathologiques sur la broncho-pneumonie du vieillard** (en collaboration avec G. Roussy). *Société de Biologie*, 9 avril.

13. **A propos de 4 cas de rupture du cœur. — Considérations cliniques et anatomiques sur l'infarctus du myocarde** (en collaboration avec L. Cornil). *Société anatomique*, 23 avril.

14. **Absence congénitale de l'appareil uro-génital droit** (en collaboration avec L. Cornil). *Société Anatomique*, 23 avril.

15. **Technique de Mallory-Masson modifiée.** *Société Anatomique*, 23 avril.

16. **Recherches expérimentales sur la broncho-pneumonie** (en collaboration avec G. Roussy). *Société de Biologie*, 30 avril.

17. **Recherches anatomo-pathologiques et expérimentales sur la broncho-pneumonie du vieillard.** Thèse, 14 juin.

18. **Un cas de tuberculose et de cancer du sein associés** (en collaboration avec Dupont). *Association française pour l'étude du Cancer*, juin.

19. **Sur un cas de névrome multiple du plexus brachial chez la vache** (en collaboration avee Petit et Lhermitte). *Association française pour l'étude du Cancer*, décembre.

1922

20. **Cancer expérimental du goudron chez la souris blanche** (en collaboration avec G. Roussy et Peyre). *Association française pour l'étude du Cancer*, janvier.

21. **Un cas d'épithélioma primitif double des trompes** (en collaboration avec Leuret). *Association française pour l'étude du Cancer*, janvier.

22. **Un cas de torticolis spasmodique; obs. clinique et étude histologique** (en collaboration avec Pascalis). *Société de Neurologie*, janvier.

23. **Statistique du cancer chez le vieillard** (en collaboration avec G. Roussy). *Association française pour l'étude du Cancer*, février.

24. **A propos des épithélio-sarcomes. — Discussion de leur interprétation** (en collaboration avec G. Roussy). *Association française pour l'étude du Cancer*, 22 mai.

25. **Traitement du cancer du col par le radium. — Importance de l'étude du stroma conjonctivo-vasculaire** (en collaboration avec G. Roussy). *Revue de Chirurgie*, décembre.

26. **A propos des réactions locales et générales de l'organisme au cours du traitement des cancers du col par le radium** (en collaboration avec G. Roussy, Mme Laborde et Peyre). *Association française pour l'étude du Cancer*, juin.

26[bis]. **La biopsie dans le diagnostic et le pronostic du cancer.** *Journal Médical français*, novembre.

27. **Réactions générales de l'organisme au cours du traitement des cancers du col par les rayons X et les rayons** γ (en collaboration avec Roussy, Mme Laborde et Peyre). *Société de Biologie*, juin.

28. **Réactions locales et générales de l'organisme au cours du traitement du cancer du col par les rayons X et** γ (2e note) (en collaboration avec Roussy, Mme Laborde, Peyre). *Association française pour l'étude du Cancer*, décembre.

29. **État actuel de nos recherches sur le cancer du goudron chez la souris blanche** (en collaboration avec G. Roussy et Peyre). *Conférence du Cancer*. Institut Amsterdam, octobre.

30. **Facteurs de détermination de la durée d'irradiation des cancers malpighiens. Valeur du nombre des mitoses et du stroma conjonctif** (en collaboration avec G. Roussy et Mme Laborde). *Association française pour l'étude du Cancer*, juin.

1923

31. **Le cancer expérimental du goudron** (en collaboration avec G. Roussy et Peyre). *Presse Médicale*, juin.

32. **Importance de l'histologie pour le traitement du cancer du sein** (en collaboration avec Robert Dupont). *Association française pour l'étude du cancer*, janvier.

33. **Un cas de lipome du foie** (en collaboration avec Cornil). *Société Anatomique*, janvier.

34. **La pénétration du goudron dans le derme de la souris badigeonnée** (en collaboration avec G. Roussy). *Société de Biologie*, 10 mars.

35. **Étude histologique générale des gliomes des racines rachidiennes des nerfs périphériques et viscéraux** (en collaboration avec J. Lhermitte). *Société de Neurologie*, 22 mars.

36. **Tumeur méningée à type glial** (en collaboration avec G. Roussy et Cornil). *Société de Neurologie*, 22 mars.

37. **Importance de l'état du stroma pour le pronostic des cancers du sein et spécialement des cancers irradiés** (en collaboration avec R. Dupont). *Bulletin et Mémoires de la Société de Médecine de Paris*, mars.

38. **Malformation génitale et absence du système urinaire gauche** (en collaboration avec Cornil). *Société Anatomique*, avril.

39. **Épithélioma sébacé** (en collaboration avec Cornil). *Société Anatomique*, avril.

40. **Épithélioma primitif de l'intestin grêle.** *Société Anatomique*, avril.

41. **Angiomatose hépatique d'origine infectieuse** (en collaboration avec Cornil). *Société Anatomique*, mai.

42. **Appareil à projections et à photographies microscopiques.** *Société Anatomique*, mai.

43. **A propos de la durée d'irradiation dans la curiethérapie des cancers malpighiens** (en collaboration avec G. Roussy et Mme Laborde). *Association française pour l'étude du Cancer*, juin.

44. **Traitement des épithéliomas malpighiens de la cavité bucco-pharyngée** (en collaboration avec G. Roussy et Mme Laborde). *Congrès du Cancer*, Strasbourg, juillet.

45. **A propos des épithélio-sarcomes** (en collaboration avec G. Roussy). Strasbourg, *Congrès du Cancer*, juillet.

46. **Cancer expérimental du goudron** (en collaboration avec G. Roussy et Peyre). Strasbourg, *Congrès du Cancer*, juillet.

47. **Diagnostic histologique et bactériologique de la syphilis** (en collaboration avec G. Roussy), octobre.

1924

48. **Le cancer expérimental du goudron chez le lapin. — Sur quelques modifications du stroma conjonctif** (en collaboration avec G. Roussy et Peyre). *Association française pour l'étude du Cancer*, mars.

49. **Les greffes dans le cancer expérimental du goudron chez la souris** (en collaboration avec G. Roussy et Peyre). *Association française pour l'étude du Cancer*, juillet.

50. **Influence des facteurs d'irritation locale dans le cancer du goudron chez la souris** (en collaboration avec G. Roussy et Peyre). *Association française pour l'étude du cancer*, juillet.

51. **A propos des métastases dans les cancers irradiés** (en collaboration avec G. Roussy). *Association française pour l'étude du Cancer*, juin.

52. **Plasmocytome vésical** (en collaboration avec Marion). *Journal d'Urologie*, août.

1925

53. **Étude expérimentale du cancer du goudron chez le lapin** (en collaboration avec Simard). *Société Anatomique*, juillet.

54. **Renseignements fournis par les biopsies en série dans le traitement des cancers de l'utérus par les radiations** (en collaboration avec G. Roussy et Wickham). *Revue médicale de la Suisse romande*, juin.

55. **Étude histologique des épithéliomas du col au cours du traitement par les radiations** (en collaboration avec G. Roussy et Wickham). *Association française pour l'étude du Cancer*, juillet 1925.

1926

56. **A propos des tumeurs des glandes salivaires.** *Association française pour l'étude du Cancer*, janvier.

57. **Volumineuse tumeur rétro-péritonéale** (en collaboration avec G. Roussy, Desmarest et Bertillon). *Association française pour l'étude du Cancer*, mai.

58. **Technique des prélèvements et des biopsies dans la pratique clinique** (en collaboration avec Dupont et Dalsace). 1 volume, 1926.

59. **Tumeur bénigne du placenta** (en collaboration avec Vignes). *Société Anatomique*, juillet.

60. **Pseudo-kyste du mésentère** (en collaboration avec Lardennois et Leflaive). *Société Anatomique*, juillet.

1927

61. **Nouveaux documents statistiques des cancers chez le vieillard** (en collaboration avec G. Roussy et Vermès). *Association française pour l'étude du Cancer*, janvier.

62. **Épithélioma mélanique et tuberculose** (en collaboration avec Lelièvre). *Société Anatomique*, janvier.

63. **Guérison spontanée des tumeurs du goudron chez le lapin.** *Association française pour l'étude du Cancer*, janvier.

64. **Fibro-myome utérin et cancer du corps** (en collaboration avec Banzet). *Société Anatomique*, février.

65. **Fibro-myome intra-cervical et cancer du corps** (en collaboration avec Modiano). *Société Anatomique*, février.

66. **Épithélioma du coude droit du côlon. Colectomie droite. Guérison** (en collaboration avec Dupont). *Société Anatomique*, février.

67. **Anatomie pathologique de la cholécystite expérimentale** (en collaboration avec Gory, Dalsace et Busser). *Société Anatomique*, février.

68. **Les causes de la mort chez les cancéreux** (en collaboration avec G. Roussy et Vermès). *Association française pour l'étude du Cancer*, mars.

69. **Hémorragie du postpartum** (en collaboration avec Vignes). *Société Anatomique*, mai.

70. **Séminome du testicule. Discussion sur l'origine du cartilage** (en collaboration avec Mme Hufnagel). *Société Anatomique*, juillet.

71. **Métastase hépatique d'un chorio-épithéliome** (en collaboration avec E. Vermès). *Association française pour l'étude du Cancer*, mai.

72. **Chondrome des doigts** (en collaboration avec Banzet). *Société Anatomique*, juillet.

INTRODUCTION

Orienté dès le début de nos études médicales vers les travaux de laboratoire, nous avons été depuis 1912 constamment guidé par un maître auquel nous attachent de profonds sentiments de reconnaissance et de respectueuse affection. M. le Pr G. Roussy nous a fait connaître et aimer la précision de la recherche anatomo-pathologique.

Stricte discipline de l'esprit, elle nous est apparue comme la base de l'analyse scientifique. Malgré l'attrait de l'observation morphologique pure, nous restons néanmoins convaincu que l'union intime avec la clinique et l'expérimentation peut seule donner à l'étude anatomo-pathologique toute la fécondité que l'on est en droit d'en attendre.

Dans cet ordre d'idées c'est plus spécialement sur l'étude du cancer que nous avons porté nos efforts. Dans le service spécial du Cancer de La Banlieue parisienne, nous avons pu, en collaboration avec M. le Pr Roussy, faire ressortir l'aide efficace que peut apporter le contrôle histologique suivi, au traitement des cancers par les rayonnements.

Nous nous sommes attaché d'autre part à l'étude du cancer expérimental et nous avons apporté notre contribution personnelle à ce problème si passionnément fouillé par tous les cancérologues modernes.

A côté des recherches scientifiques, nous avons été également séduit par l'attrait de l'enseignement.

Dans les conférences destinées aux étudiants, ou dans les cours de perfectionnement réservés aux médecins nous nous sommes attaché à fixer l'intérêt de nos auditeurs par des démonstrations essentiellement pratiques.

C'est ainsi que nous avons été amené, dans ces dernières années, à utiliser les ressources de l'art cinématographique soit pour fixer les détails de la technique des autopsies, soit pour préciser, grâce au dessin animé la description de processus histologiques, dont l'exposé théorique reste souvent mal compris.

La recherche et l'enseignement ont été les deux voies dans lesquelles nous avons cherché à développer notre activité. Aimer et faire aimer l'anatomie pathologique, telle a été et telle sera notre devise.

Travaux scientifiques

L'exposé de nos travaux est groupé en quatre parties :

I. Anatomie pathologioue générale.

II. Tumeurs en général.

III. Cancer : étude anatomique, expérimentale et anatomo-clinique.

IV. Enseignement.

I. — ANATOMIE PATHOLOGIQUE GÉNÉRALE

La broncho-pneumonie du vieillard (en collaboration avec G. Roussy). *Annales de Médecine*, avril 1921.

Recherches anatomo-pathologiques sur la broncho-pneumonie du vieillard (en collaboration avec G. Roussy). *Société de Biologie*, avril 1921.

Recherches expérimentales sur la broncho-pneumonie (en collaboration avec G. Roussy). *Société de Biologie*, avril 1921 et *Annales de Médecine*, juin 1921.

Recherches anatomo-pathologiques et expérimentales sur la broncho-pneumonie du vieillard. Thèse Paris, 1921.

La broncho-pneumonie du vieillard, déjà si particulière dans son évolution clinique, présente au point de vue anatomique un vaste champ d'expériences. Nous nous sommes attachés, dans notre étude, à la recherche d'une conception pathogénique, puisque la connaissance exacte des causes et du mécanisme d'éclosion d'une affection constituera toujours un progrès dans la voie du traitement, véritable but de nos efforts.

Les hypothèses classiques sur la pathogénie de la broncho-pneumonie se divisent en deux grandes catégories basées sur la voie d'apport au poumon de l'agent infectieux : infection bronchique ou infection sanguine.

L'infection bronchique se propage par contiguïté au parenchyme voisin, c'est la théorie du nodule péribronchique de Rindfleisch.

L'infection localisée en un point de l'arbre bronchique détermine la réaction inflammatoire du ou des lobules pulmonaires dépendant anatomiquement de la bronche lésée : théorie de la propagation par continuité encore actuellement admise par la plupart des auteurs.

L'infection sanguine est incriminée, au contraire, dans la localisation au poumon d'une septicémie révélée ou latente, théorie plus récente, particulièrement mise en lumière par MM. Widal, Abrami et Joltrain.

Mais toutes les septicémies ne s'accompagnent pas de broncho-pneumonies. Quel est donc le facteur qui déterminera la localisation infectieuse au poumon?

D'autre part, les voies respiratoires sont normalement le siège d'une flore microbienne variée, et la thèse de notre ami Ed. Peyre montre que les agents pathogènes de l'arbre bronchique, étudiés au cours de la broncho-pneumonie, n'offrent rien de spécial, ni dans leur nature, ni dans leur virulence. Quel mécanisme régit donc le déclenchement de la broncho-pneumonie?

Ces diverses théories ne tiennent compte que d'un élément : l'infection. Que celle-ci soit sanguine ou aérienne, elle n'est pas à elle seule capable d'expliquer l'éclosion d'une broncho-pneumonie.

Par contre, la ressemblance frappante entre certaines broncho-pneumonies et les réactions infectieuses développées au niveau et autour d'un infarctus nous permet, au moins pour quelques cas, une conception pathogénique plus satisfaisante. A l'élément infectieux vient s'ajouter un facteur traumatique, l'oblitération artérielle, cause de l'infarctus; et c'est au niveau de ce dernier que va se réaliser, comme en tout point de moindre résistance, la localisation infectieuse broncho-pneumonique.

Notre étude porte sur 300 autopsies; 124 furent pratiquées pendant la saison d'hiver, du 1er octobre 1919 au 1er avril 1920, 66 pendant la saison chaude, du 1er avril au 1er octobre 1920, et 110 du 1er octobre 1920 au 16 mars 1921.

Sous quelles formes se présentent les broncho-pneumonies?

Les lésions siègent d'un seul côté dans 88 cas, et 74 fois elles sont bilatérales. Si l'on s'attache à rechercher la prédominance de l'un ou l'autre côté, on voit que 54 fois le côté droit est atteint et 34 fois le gauche. Dans les formes bilatérales les foyers sont plus nombreux : 33 fois à droite, 21 fois à gauche; 28 fois ils étaient en nombre égal des deux côtés. Enfin, par rapport aux lobes pulmonaires : dans 32 cas, les lésions prédominent dans le lobe inférieur gauche, 48 fois dans le lobe inférieur droit, 6 fois au sommet droit et 2 fois au sommet gauche.

Suivant la topographie des lésions, leur aspect, la confluence

ou la dissémination des nodules, nous distinguerons trois formes principales de broncho-pneumonies : une forme nodulaire, une forme confluente pseudo-lobaire, une forme miliaire. C'est à l'étude de la première forme, de beaucoup la plus fréquente, que nous nous sommes plus particulièrement arrêtés.

I

BRONCHO-PNEUMONIES NODULAIRES

Siège des lésions. — La dissémination des nodules broncho-pneumoniques est loin d'être indifférente. Ils siègent a peu près toujours dans le lobe inférieur et n'envahissent le plus souvent les autres lobes que lorsque celui-ci est déjà sérieusement atteint. C'est exceptionnellement que l'on note la localisation des foyers au niveau du lobe supérieur, à l'exclusion du lobe inférieur.

Les lésions sont essentiellement corticales : c'est au voisinage de la surface pulmonaire que l'on retrouve le plus grand nombre de nodules gris; cette surface pouvant être aussi bien la face antérieure que la face postérieure, externe, diaphragmatique, et parfois même médiastinale. En se rapprochant du hile les nodules s'espacent et deviennent moins nombreux.

Systématisation. — Si, dans bien des cas, il est impossible de reconnaître une systématisation quelconque à l'essaimage des nodules broncho-pneumoniques, il arrive fréquemment que l'on retrouve une disposition assez schématique :

Soit une topographie répondant assez bien aux zones hypostatiques, c'est-à-dire à l'angle inférieur du poumon avec une bande plus ou moins large empiétant sur la face inférieure et sur la face postérieure. La limite supérieure de ces lésions n'est pas une ligne à concavité tournée vers le hile, mais bien à convexité supérieure; elle forme en quelque sorte un dôme à sommet plus ou moins arrondi;

Soit des zones grisâtres se présentant à la coupe groupées en plages nettement triangulaires, à base corticale et à sommet tourné vers le hile. A certaines plages broncho-pneumoniques, apparaissant centrales à la coupe d'élection du poumon, nous avons pu reconnaître une forme triangulaire à base corticale, en

pratiquant des coupes macroscopiques sériées sous des incidences convenables.

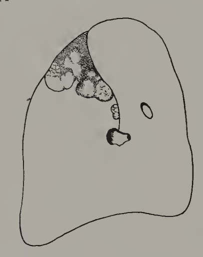
Enfin nous avons fréquemment noté, à l'examen de nos poumons, l'existence d'infarctus typiques. Ceux-ci se présentaient à des stades évolutifs variables : récents, hémorragiques, rouge noirâtre ou encore avec plages centrales en voie de suppuration entourées d'un liséré hémorragique.

Cette coïncidence fréquente entre l'infarctus pulmonaire et les lésions broncho-pneumoniques a particulièrement attiré notre attention et nous a amenés à étudier les rapports entre ces deux ordres de lésions.

Nous avons divisé nos cas de broncho-pneumonies nodulaires en quatre groupes suivant la distribution topographique des lésions macroscopiques :

Ier Groupe.

Macroscopiquement on se trouve en présence d'une lésion de forme triangulaire et d'une artère oblitérée répondant anatomiquement à cette zone de parenchyme. La couleur rouge noirâtre de la lésion rappelle incontestablement un infarctus.



Histologiquement, il s'agit d'une broncho-pneumonie avec lésions alvéolaires multiples et avec oblitérations des artères dépendant des territoires lésés.

IIe Groupe.

Cas de lésions broncho-pneumoniques à topographie infarctoïde d'un côté et à topographie diffuse de l'autre.



Ce groupe nous a permis de rapprocher : 1° d'un côté : infarctus en évolution infectieuse; 2° de l'autre : broncho-pneumonie typique; 3° des lésions d'oblitération artérielle identiques de part et d'autre. Il semble bien que l'on soit en présence d'un seul et même processus infarctoïde à des stades inflammatoires différents.

IIIe Groupe.

Cas dans lesquels un seul poumon est atteint de lésions broncho-pneumoniques qui présentent une localisation limitée à l'angle inférieur.

La caractéristique, ici, est une hépatisation limitée à l'angle inférieur. La limite supérieure de cette hépatisation est formée par une ligne à convexité tournée vers le hile.

Nous avons montré, dans ces cas, la fréquence des lésions oblitérantes artérielles, lésions décelables macroscopiquement ou au microscope.

IVe Groupe.

Cas dans lesquels les lésions broncho-pneumoniques offrent une distribution diffuse sans systématisation au point de vue macroscopique.

Des observations de broncho-pneumonies à topographie pseudo-lobaire ou à dissémination miliaire nous ont montré des lésions artérielles analogues (fig. 2 et 3, pl. en couleurs).

Enfin, un cas de broncho-pneumonie consécutif à des embolies néoplasiques pulmonaires nous a apporté un argument favorable à la thèse que nous défendons.

Considérations générales.

De l'ensemble de nos constatations anatomiques ressortent deux faits dominants :

1° Chez le vieillard les lésions de la broncho-pneumonie revêtent souvent, tant au point de vue macroscopique qu'histologique, les caractères de l'infarctus pulmonaire infecté;

2° L'examen minutieux et systématique des vaisseaux dans le voisinage des zones pulmonaires altérées montre l'existence de lésions artérielles importantes : thromboses partielles ou totales.

Ces faits, peu ou prou mis en lumière jusqu'ici, nous semblent devoir éclairer d'un jour nouveau le vaste chapitre des pneumopathies du vieillard, en nous montrant le rôle que peuvent jouer les vaisseaux dans le déterminisme et la localisation des foyers inflammatoires pulmonaires de la broncho-pneumonie.

C'est à Tripier que revient le mérite d'avoir, pour la première fois, fait un rapprochement entre les lésions de l'infarctus et celles de la broncho-pneumonie. L'apparition des phénomènes inflammatoires dans les infarctus aboutit, dit cet auteur, à de véritables abcès. Ces lésions présentent alors à la fois les caractère de l'infarctus et ceux de la pneumonie lobulaire et permettent de penser à l'identité de ces deux processus dans beaucoup de circonstances. Cette opinion qui n'a été adoptée par aucun autre auteur nous paraît devoir trouver dans notre étude des arguments particulièrement favorables.

Nous avons rangé nos observations de broncho-pneumonie en quatre groupes, suivant leurs analogies ou leur plus ou moins grande ressemblance avec les lésions infarctoïdes.

Dans *le premier groupe* nous avons classé 23 cas de broncho-pneumonie, dont nous avons rapporté 4 observations à titre d'exemple. Dans ces cas, les lésions avaient individuellement l'aspect de nodules broncho-pneumoniques, mais étaient groupées en plages triangulaires rappelant une topographie infarctoïde. En concordance avec cette topographie nous avons pu, le plus souvent, mettre en évidence des lésions d'oblitérations artérielles.

Dans *le deuxième groupe,* qui, dans notre statistique, comprenait 15 cas de broncho-pneumonies bilatérales, nous avons choisi à titre d'exemple 6 observations. Dans un des poumons sont réalisées les conditions et les constatations tant macroscopiques que microscopiques du premier groupe. Dans l'autre, la dissémination, en apparence diffuse des lésions nodulaires grises, impose le diagnostic de broncho-pneumonie. Mais, fait important, il existe dans les deux poumons des lésions semblables d'oblitération artérielle. Dans l'un, la lésion parenchymateuse à topographie infarctoïde est indiscutablement consécutive à l'oblitération vasculaire; dans l'autre, les mêmes lésions artérielles accompagnant une hépatisation nodulaire permettent de supposer une même relation de cause à effet entre les lésions artérielles et alvéolaires.

C'est alors que nous nous sommes plus spécialement attachés à serrer de près les lésions broncho-pneumoniques, leur topographie, leur aspect histologique, leurs rapports avec les altérations vasculaires. Nous avons retrouvé d'une part la fréquence de localisation des foyers à l'angle inféro-postérieur signalée par Letulle. D'autre part, nous avons pu plusieurs fois (6 cas) mettre en évidence, sur les pièces macroscopiques, une grosse artère oblitérée surmontant ces foyers. Or, il est impossible de ne pas faire un rapprochement entre la zone inférieure hépatisée et l'artère oblitérée qui, anatomiquement, répond au rameau vasculaire de la région lésée. C'est l'étude histologique des cas répondant à ce type macroscopique qui constitue notre *troisième groupe.* Nous y avons rassemblé les cas dont 3 sont relatés dans notre travail.

Enfin, dans un *quatrième groupe*, nous avons réuni des cas où toute systématisation topographique paraissait impossible au point de vue macroscopique. Mais les constatations histologiques furent instructives, en révélant la présence de lésions oblitérantes des petites artérioles centrant les foyers nodulaires.

Cette catégorie comprend, à n'en pas douter, le plus grand nombre de nos cas : 81 fois sur 162 broncho-pneumonies.

Nous en avons retenu trois exemples dans lesquels les fragments prélevés présentaient d'une façon particulièrement typique les lésions élémentaires de l'infarctus, si l'on peut dire, avec début d'évolution inflammatoire.

Une observation d'infarctus infecté, isolé, étudié à titre de comparaison, nous a montré des lésions artérielles et parenchymateuses tout à fait analogues.

Nous avons étudié ensuite, à titre d'exemple, deux observations de broncho-pneumonies pseudo-lobaires, systématisation notée dans 19 cas.

Puis un cas de broncho-pneumonie miliaire, systématisation plus rare que nous n'avons notée que 8 fois.

Dans ces deux groupes encore il nous a été possible de déceler la relation entre l'oblitération artérielle et la lésion broncho-pneumonique.

Enfin, nous apportons comme dernier argument en faveur de notre thèse, un cas d'hépatisation inférieure droite où le diagnostic de broncho-pneumonie s'imposait tant au point de vue anatomique que microscopique. Ici les artères sont très souvent oblitérées non plus par des caillots fibrineux ou organisés comme dans les cas précédents, mais bien par des amas de cellules néoplasiques, métastases d'un épithélioma de la tête du pancréas.

Dans ce cas, la lésion parenchymateuse broncho-pneumonique correspond aussi à une oblitération artérielle ; les lésions artérielles et alvéolaires sont superposables à celles des observations précédentes. Mais ici la préexistence de la thrombose artérielle sur les lésions parenchymateuses est incontestable.

L'oblitération artérielle se présente donc dans nos observations comme le fait primordial. — 1° Dans quelle proportion l'observe-t-on ?

Il nous faut ici exposer quelle fut l'évolution de nos idées au fur et à mesure de nos constatations tant microscopiques qu'histologiques.

Le premier fait qui nous a frappés fut, ainsi que nous l'avons signalé au début, la fréquence de la disposition triangulaire à base corticale des foyers de broncho-pneumonie du vieillard. A cette constatation macroscopique vint se joindre, dans l'étude

histologique de quelques cas, la découverte de lésions artérielles oblitérantes d'âge plus ancien que les lésions parenchymateuses. Tout naturellement conduits à rechercher ces lésions artérielles dans les autres cas, nous eûmes, ainsi qu'il fallait s'y attendre, des résultats positifs et des résultats négatifs.

110 fois, nous avons pu mettre en évidence des oblitérations artérielles complètes en relation avec les lésions broncho-pneumoniques, et 52 fois nous n'avons pas trouvé de thromboses, soit une proportion de 67,9 pour 100 cas positifs contre 32,1 pour 100 négatifs.

Dans ces derniers nous relevons 15 cas où des fautes de technique histologique ont rendu l'examen microscopique difficile et même dans deux d'entre eux impossible.

D'autre part, nos prélèvements ont porté, dans 11 cas, uniquement sur les zones hépatisées corticales; nous choisissions alors des fragments à la limite des lésions, de façon à comprendre aussi une portion de parenchyme sain. Or des lésions artérielles commandant la topographie lobulaire doivent logiquement siéger entre la lésion et le hile, et c'est là que l'on a le plus de chances de les rencontrer en se guidant sur la disposition anatomique. Si donc ces 11 cas sont apparemment négatifs, ils ne sont pas contradictoires.

En dehors de l'oblitération artérielle dûment constatée, il est possible de noter des faits qui viennent faire soupçonner la part du système vasculaire dans l'évolution des lésions.

C'est ainsi que, si dans 19 des cas nous n'avons pas pu mettre en évidence une oblitération artérielle totale, nous avons néanmoins trouvé un processus d'artério-sclérose nette : dissociation de la charpente élastique, épaississement collagène péri-artériel, prolifération endartérielle plus ou moins accentuée.

C'est ensuite la notion de l'examen macroscopique nous révélant 12 fois une topographie triangulaire à base corticale. Cette constatation, sans permettre d'affirmer jusqu'à présent la nature infarctoïde de la lésion, nous laisse au moins l'avantage d'un doute favorable à notre hypothèse.

Nous tenons enfin à signaler que dans les 20 broncho-pneumonies que nous avons trouvées dans nos dernières autopsies, nous sommes frappés de ce que 10 comportent des lésions oblitérantes artérielles et rentrent dans les cas positifs. Ce fait tendrait à démontrer qu'à l'heure actuelle nous savons mieux prélever nos fragments.

2° Quelle est la nature de l'oblitération artérielle ?

Dans les 110 cas positifs, il s'agissait de thromboses artérielles, à des stades divers : soit des caillots fibrino-cruoriques entremêlés de polynucléaires nombreux, adhérents à la paroi, bien différents par conséquent du caillot rouge agonique libre dans

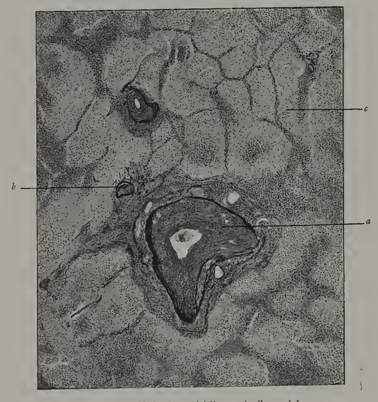


Fig. 1. — *Oblitération artérielle au sein d'un nodule de broncho-pneumonie d'aspect infarctoïde.*

a, caillot; — *b*, rameau secondaire thrombosé ; — *c*, tissu alvéolaire hépatisé et nécrotique.

la lumière (54 fois) ; soit des caillots fibrino-leucocytaires avec hyperplasie de l'endartère amorçant un début d'organisation du thrombus (13 fois) ; soit enfin (33 fois) des oblitérations artérielles plus avancées encore avec lumière vasculaire comblée par un tissu conjonctif jeune reperméabilisé par un ou deux néocapillaires.

Ces lésions sont-elles primitives (en tant que lésion de l'organe) ou au contraire secondaires au processus inflammatoire alvéolaire? Tous les auteurs ont signalé des lésions d'oblitération artérielle au cours des broncho-pneumonies, mais d'une part la proportion de ces thromboses notées dans les statistiques est infi-

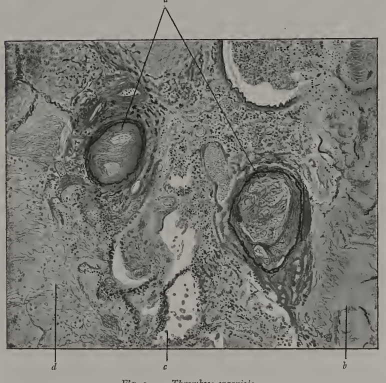


Fig. 2. — *Thrombose organisée.*
a, artères reperméabilisées ; — *b*, zone nécrotique infarctoïde ; *c*, œdème ; — *d*, fibrine.

niment plus faible que nous ne l'avons trouvée nous-mêmes, d'autre part elles sont considérées, en général, comme conséquence des lésions inflammatoires parenchymateuses.

Au point de vue statistique, celle de Schlesinger que nous retiendrons seule, à titre d'exemple, note 94 embolies de la petite circulation dans 460 broncho-pneumonies constatées sur 1800 autopsies. Notre proportion est beaucoup plus considérable (110 thromboses sur 163 broncho-pneumonies).

Au point de vue de leur place chronologique, du moment de leur apparition par rapport aux lésions pulmonaires, nous avons particulièrement insisté sur le fait que les thromboses se présentaient fréquemment à un stade d'organisation conjonctive avancé, d'âge nettement plus ancien que la réaction inflammatoire du parenchyme. Il est impossible dans ces cas de faire de l'hépatisation la cause de l'oblitération, puisque celle-ci est antérieure à celle-là.

Mais à quoi correspondent alors les thromboses plus récentes, celles où la lumière vasculaire est comblée seulement par un caillot fibrino-cruorique ou fibrino-leucocytaire? Nous ne pensons pas qu'elles soient secondaires à la lésion parenchymateuse, mais bien qu'elles répondent aux différentes poussées de la maladie, à l'apparition de nouveaux foyers, faits si importants dans le diagnostic et le pronostic de la broncho-pneumonie.

Nous voudrions maintenant préciser notre pensée au sujet du rôle joué par l'oblitération vasculaire dans l'éclosion des foyers broncho-pneumoniques. L'obstruction artérielle complète, provoquant l'ischémie totale du parenchyme satellite est-elle obligatoire pour préparer le terrain à l'infection broncho-pneumonique? Nous répondrons par la négative, car il existe — et nous avons pu maintes fois le mettre en évidence — des thromboses partielles qui, par suite du trouble circulatoire consécutif, peuvent créer le terrain favorable au développement des lésions inflammatoires.

La notion de ces thromboses partielles constituant le phénomène initial, pré-broncho-pneumonique, va nous permettre de sortir du domaine des faits et de tenter, au moins pour le vieillard, une esquisse pathogénique plus générale.

Une lésion d'oblitération vasculaire totale ou partielle précède l'éclosion des phénomènes inflammatoires parenchymateux. Nous pensons avoir étayé suffisamment cette hypothèse. Or, le poumon du vieillard présente de fréquentes lésions scléreuses, qui offrent une électivité spéciale pour le réseau artériel pulmonaire; c'est en premier lieu la syphilis, c'est la tuberculose, c'est enfin l'artério-sclérose, qui se rattachent par un point commun : le rétrécissement des calibres vasculaires par lésions portant sur les diverses couches de la paroi artérielle.

N'est-il pas frappant de constater que le vieillard qui présente, en quelque sorte au maximum, cet ensemble de lésions chro-

niques à retentissement artériel, paye à la broncho-pneumonie un si lourd tribut?

Il nous semble alors intéressant de tenter une vue d'ensemble sur le retentissement de l'artério-sclérose dans les autres organes par comparaison avec les faits que nous avons constatés au niveau du poumon. Que ce soit dans le rein, le cœur, la rate,

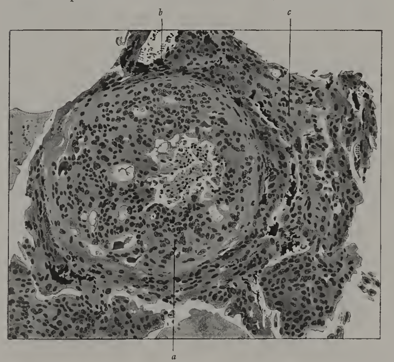


Fig. 3. — *Embolie cancéreuse dans une artère pulmonaire au sein d'un foyer broncho-pneumonique.*
a, cellules néoplasiques; — *b*, anthracose; — *c*, adventice.

le cerveau, nous rappellerons l'importance primordiale du système vasculaire et de ses altérations, dans la pathologie de ces viscères. L'infarctus consécutif à l'oblitération artérielle y est particulièrement fréquent.

Mais l'évolution de la zone ischémiée apparaît essentiellement différente dans ces organes et dans le poumon. Dans le cœur, le rein et la rate, on assiste à la cicatrisation fibreuse sans réactions inflammatoires aiguës, sauf peut-être dans quelques

cas très rares. Au niveau du cerveau c'est le ramollissement lacunaire ou hémorragique dans lesquels l'évolution infectieuse n'est jamais qu'exceptionnelle.

Au contraire, au niveau du poumon, et du poumon du vieillard surtout, l'infection est la règle, facilement explicable, obligatoire pour ainsi dire. L'arbre aérien avec ses hôtes microbiens constants et toujours retrouvés dans les investigations bactériologiques devient le point de départ de la réaction inflammatoire qui se transmet au parenchyme.

Les broncho-pneumonies du vieillard sont-elles toujours des infarctus miliaires, moyens ou volumineux, en voie d'infection?

Ce serait dépasser notre pensée et vouloir généraliser d'une manière trop absolue que de répondre affirmativement à cette question. Ce que nous pouvons avancer, à l'appui de nos recherches anatomo-pathologiques, c'est que :

1° Les infarctus typiques, provoqués par une oblitération artérielle complète, sont très fréquents chez le vieillard et qu'ils réalisent souvent, après modification par l'infection de leur aspect typique, des images de broncho-pneumonies hémorragiques;

2° Les artérites chroniques ou les thromboses partielles constituent un état favorisant tout particulièrement les réactions inflammatoires alvéolaires. Ainsi l'on peut concevoir le pourquoi des divers aspects macroscopiques et histologiques des broncho-pneumonies rencontrés chez le vieillard : les broncho-pneumonies hémorragiques correspondraient à des oblitérations artérielles complètes; par opposition les broncho-pneumonies sans hémorragies répondraient aux obstacles partiels sans arrêt total de la circulation.

II

LES BRONCHO-PNEUMONIES DE L'ENFANT

Étude comparative de quelques cas.

La sénilité constitue-t-elle un état indispensable ou seulement favorable à l'éclosion de broncho-pneumonies suivant le processus que nous venons de mettre en valeur?

Ces broncho-pneumonies séniles sont-elles différentes des

broncho-pneumonies des autres âges, de l'adulte et de l'enfant?

Nous ne parlerons ici que de celles de l'enfant, ce sont les seuls documents que nous ayons eu à notre disposition parmi les pièces apportées au Laboratoire d'anatomie pathologique. Mais nous n'avons pas la prétention d'apporter une étude comparable à celle que nous avons faite pour le vieillard, car nous n'avons disposé que de 5 observations d'enfants morts de broncho-pneumonie. Ces faits n'auront donc qu'une valeur comparative, et il n'est pas dans notre intention de généraliser à toutes les broncho-pneumonies d'enfants les faits que nous aurons pu constater sur quelques exemples.

Nous insisterons tout d'abord sur l'aspect macroscopique des lésions pulmonaires constatées à l'autopsie d'enfants morts de broncho-pneumonie. Lésions corticales, lobulaires, fréquemment triangulaires à base pleurale, de coloration rouge noirâtre, hémorragique et coexistence d'infarctus indiscutables.

Nous rappellerons ensuite nos constatations histologiques à l'examen des artères. Les 5 cas que nous avons étudiés se divisent à ce point de vue en trois groupes; dans le premier nous avons rencontré des thromboses artérielles dans des vaisseaux apparemment normaux; dans le deuxième nous avons constaté l'organisation d'un thrombus dans une artère déjà altérée par le voisinage d'adénopathie tuberculeuse. Enfin dans le troisième groupe nous n'avons pas retrouvé de caillots, mais bien un système artériel profondément altéré par une sclérose intense. Celle-ci, qui rappelle certaines scléroses pulmonaires de vieillards, doit vraisemblablement ressortir chez des nourissons aussi jeunes à l'hérédo-syphilis. Dans chaque cas, la systématisation des foyers broncho-pneumoniques permet de penser qu'il existe une relation de cause à effet entre les lésions artérielles et parenchymateuses.

Le système vasculaire apparaît donc dans ces quelques broncho-pneumonies d'enfants, comme dans celle de vieillards, d'une importance primordiale, et nous sommes frappés à juste titre de ce que les 5 observations, que nous avons pu étudier, nous permettent toutes de rattacher la broncho-pneumonie au processus infarctoïde que nous avons déjà mis en lumière.

L'oblitération artérielle par thrombose au cours d'une infection générale et l'apparition d'infarctus s'expliquent aisément. Mais à côté de cette obstruction vasculaire totale aiguë, nous

apparaissent des lésions artérielles plus lentes, moins complètes, mais cependant capables de déterminer l'éclosion de la broncho-pneumonie. L'étude de nos observations nous autorise à penser que la sclérose artérielle, lorsqu'elle atteint l'importance que nous avons constatée parfois crée, au niveau du poumon, par le trouble circulatoire qui en résulte, le lieu de moindre résistance où les localisations infectieuses seront particulièrement fréquentes.

Nous ne voulons pas, encore une fois, généraliser à toutes les broncho-pneumonies d'enfants le mécanisme infarctoïde que nous avons pu mettre en valeur. Le nombre de nos observations est trop restreint; nous soulignerons cependant que les faits rapportés ci-dessus apportent à notre conception pathogénique un argument d'une certaine importance. Ce n'est pas l'âge du sujet qui constitue une prédisposition à la broncho-pneumonie, et les statistiques qui prennent uniquement l'époque de la vie pour base nous paraissent sous la dépendance d'éléments par trop variables. Tandis que l'état anatomique du système artériel est un facteur stable, et nous comprendrons pourquoi un enfant succombe à une broncho-pneumònie identique à celle d'un vieillard artério-scléreux.

III

LES CICATRICES D'INFARCTUS PULMONAIRES

A côté de cicatrices minimes, tout à fait comparables aux encoches du rein artério-scléreux, nous avons pu rencontrer des cicatrices beaucoup plus importantes, situées sur le bord externe du lobe inférieur à la partie moyenne. C'était dans ces cas une rétraction considérable, véritable cratère déformant le bord du poumon. On constate, au microscope, une série de plages ayant perdu toute affinité tinctoriale, qui sont peu à peu envahies par un processus d'organisation conjonctive. Ce sont ensuite des lésions oblitérantes des artères à tous les stades, correspondant à l'organisation d'anciens thrombi. Ceux-ci sont reperméabilisés et les capillaires de néoformation sont parfois eux-mêmes thrombosés et définitivement oblitérés.

Pas de réaction inflammatoire sous forme d'infiltrat de mononucléaires ou de polynucléaires.

Ces lésions scléreuses cicatricielles nous apparaissent donc bien comme le reliquat d'anciens infarctus plus ou moins infectés guéris, mais dont les séquelles ont été particulièrement marquées.

Cette notion des cicatrices d'infarctus, si universellement admise pour les autres organes, nous paraît avoir été jusqu'ici entièrement laissée dans l'ombre, quant au poumon. Elle apporte, à notre avis, un argument important en faveur de l'idée pathogénique que nous soutenons dans ce travail et nous permet encore d'insister sur le rôle capital joué par le système vasculaire dans le poumon au même titre que dans le rein, la rate ou le cœur séniles.

IV

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

Idées directrices de nos recherches.

Nous sommes partis de l'hypothèse que nous avons mise en valeur, à savoir qu'une lésion d'obstruction artérielle met le parenchyme pulmonaire correspondant aux rameaux oblitérés dans un état particulièrement favorable au développement d'une infection à type broncho-pneumonique. L'infection est apportée soit par la voie aérienne, bronchique, soit par le courant circulatoire sanguin.

Conditions d'expériences.

Nous nous sommes servis de chiens de 5 à 6 kilogrammes environ, bien portants, sans symptômes de lésions pulmonaires préexistantes. Nous les avons laissés plusieurs jours. dans notre chenil, sans y toucher, pour être sûrs que le milieu ambiant ne pouvait être mis en cause dans l'apparition des phénomènes ultérieurs.

Nous avons ensuite tenté de réaliser des infarctus pulmonaires suivant la technique employée par Lebert, en injectant 1 gramme de poudre de charbon dans la veine tibiale. Ce procédé ne nous a donné aucun résultat. Au bout de plusieurs jours, nous avons alors essayé d'injecter une suspension de bleu de Prusse dans

l'eau physiologique à 9 p. 1 000. Plusieurs injections, à quelques jours d'intervalle, ne nous ont encore donné aucun phénomène extérieurement appréciable.

Nous avons alors utilisé une suspension de poudre de lycopode



Fig. 4. — Chien II. *Coupe macroscopique du poumon gauche.*

a, Infarctus récent rouge noir; — *b*, Bloc condensé avec plages inflammatoires d'âge varié; — *c*, Zone corticale suppurée, répondant à un infarctus infecté, entouré de quelques foyers broncho-pneumoniques; — *d-d'*, foyers suppurés disséminés dans un parenchyme rouge noir très dense.

dans l'huile de vaseline, comptant à la fois sur l'un et l'autre corps pour provoquer les obstructions artérielles. Le résultat immédiat ne se fit pas attendre, et chaque fois que nous utilisâmes cette suspension en injection dans la tibiale, nous vîmes

apparaître, quelques minutes après, une dyspnée très nette, avec symptômes d'auscultation positifs.

Possédant alors une technique précise permettant de détermi-

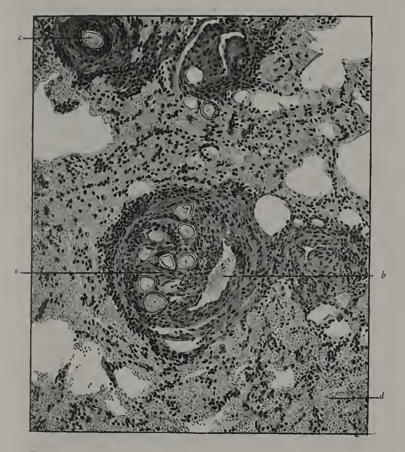


Fig. 5. — Chien II. *Artère oblitérée par une organisation conjonctive développée autour de grains de lycopode.*

a, Prolifération conjonctive autour des grains; — *b*, Capillaire avec endothélium propre; — *c*, Artériole entièrement comblée par la réaction hyperplasique conjonctive autour d'un grain de lycopode; — *d*, Hémorragie intra-alvéolaire.

ner des infarctus pulmonaires, nous nous sommes attachés à infecter l'arbre bronchique.

La première fois, c'est à une culture de staphylocoques que nous avons eu recours : une autre fois, à un pus de pleurésie puru-

lente dilué dans l'eau. Nous avons ponctionné la trachée et injecté violemment le liquide en dirigeant l'aiguille vers le bas. Enfin, dans un cas (obs. 3), nous avons pu, au cours de l'expérience, réaliser une infection sanguine.



Fig. 6. — *Un point de la figure 2 à un plus fort grossissement.* G = 165/1.
Lésions histologiques typiques de broncho-pneumonie.

a, Œdème et fibrine; — *b*, Globules rouges; — *c*, Polynucléaires; — *d*, Bronche avec œdème et globules rouges; — *e*, Cellules de desquamation épithéliale; — *f*, Vacuole d'air.

Nous étions donc en mesure d'étudier les effets de l'obstruction artérielle pulmonaire combinée à une infection locale ou générale.

Nous pouvons résumer ainsi les faits qui ressortent de ces expériences :

Sur 3 chiens mis en expérience, nous avons pu réaliser 3 broncho-pneumonies, l'une appréciable seulement à l'examen histologique, les deux autres parfaitement typiques au triple point de vue clinique, autopsique et microscopique. Nous tenons particulièrement à insister sur le fait que les 3 observations que nous avons rapportées ne sont pas des cas heureux choisis au milieu d'expériences négatives. Ce sont les trois premiers résultats obtenus au début d'une série de recherches expérimentales.

La proportion de broncho-pneumonies obtenues par notre technique est impressionnante ; quoique portant sur un nombre minime de cas, il nous est difficile de croire à une simple coïncidence.

Ces broncho-pneumonies expérimentales procèdent de deux facteurs :

1° Production d'oblitérations artérielles, cause mécanique ;

2° Détermination infectieuse bronchique ou sanguine.

Tels sont bien les deux facteurs que nous avons voulu mettre en œuvre au début de nos recherches expérimentales. Ils nous ont permis de réaliser des broncho-pneumonies identiques à celles que nous avons étudiées chez le vieillard. Ajoutons enfin qu'il ressort de nos observations que leur action, simultanée ou très rapprochée, paraît indispensable à l'éclosion de la réaction inflammatoire à type d'hépatisation nodulaire. Ces expériences viennent, par conséquent, apporter un argument à l'appui de la conception pathogénique que nous avions tirée de nos recherches anatomo-pathologiques sur la broncho-pneumonie sénile.

Conclusions générales

Pour résumer les conclusions des différents chapitres de notre travail, nous dirons que :

1° L'étude anatomo-pathologique systématique de 162 broncho-pneumonies de vieillards nous a permis de constater : la topographie corticale et la systématisation triangulaire des foyers inflammatoires, la coexistence d'infarctus en évolution infectieuse, la fréquence d'oblitérations artérielles. Le rapprochement de ces faits nous a conduit à admettre l'identité de la broncho-

pneumonie et de l'infarctus infecté, au moins pour un nombre important de ces affections séniles.

2° L'étude anatomo-pathologique de 5 broncho-pneumonies d'enfants nous a montré que, dans ces quelques observations prises au hasard, il nous était possible de retrouver la signature d'un processus infarctoïde identique à celui que nous avons si souvent rencontré chez le vieillard.

3° Les cicatrices pulmonaires que nous avons étudiées dans notre troisième chapitre nous paraissent correspondre aux séquelles de foyers broncho-pneumoniques guéris. La nature des lésions histologiques, tant artérielles que parenchymateuses, nous permet d'y retrouver la signature de l'infarctus et constituent un argument favorable à notre hypothèse.

Les lésions pulmonaires observées chez les gazés, au cours de la guerre, nous montrent un type de broncho-pneumonie dont le processus pathogénique répond exactement au mécanisme infarctoïde que nous avons mis en lumière chez le vieillard.

4° La mise en œuvre expérimentale des deux facteurs dont nous avons dissocié l'action : facteur mécanique et facteur infectieux, nous a permis de réaliser 3 broncho-pneumonies typiques sur 3 chiens mis en expérience. D'autre part, chacun des deux facteurs employé isolément détermine, soit des infarctus purs non infectés, soit une réaction trachéo-bronchique passagère dont on ne retrouve pas trace histologiquement, mais n'aboutit pas à la broncho-pneumonie.

Celle-ci nécessite au contraire l'action simultanée, ou tout au moins très rapprochée des deux éléments que nous avons fait agir : élément mécanique, l'obstruction artérielle, et élément infectieux, ce dernier pouvant être aussi bien d'origine aérienne que sanguine.

A propos de quatre cas de rupture du cœur. Considérations cliniques et anatomiques sur l'infarctus du myocarde (en collaboration avec L. Cornil). *Bulletin de la Société Anatomique*, avril 1921.

Absence congénitale de l'appareil uro-génital droit (en collaboration avec L. Cornil). *Société Anatomique*, avril 1921.

Malformation génitale et absence de l'appareil urinaire gauche (en collaboration avec L. Cornil). *Bulletin de la Société Anatomique*, avril 1923.

Un cas de torticolis spasmodique; observation clinique et histologique (en collaboration avec Pascalis). *Société de Neurologie*, janvier 1922.

Monstre anencéphale et exomphale avec amyélie, réduction de la colonne cervicale et présence paradoxale de nerfs rachidiens (en collaboration avec L. Cornil). *Société Anatomique*, avril 1923 (présentation de pièce).

Angiomatose hépatique d'origine infectieuse (en collaboration avec L. Cornil). *Société Anatomique*, mai 1923.

Diagnostic histologique de la syphilis (en collaboration avec G. Roussy). *Journal Médical français*, octobre 1923.

Pseudo-kyste du mésentère (en collaboration avec Lardennois et Leflaive). *Société Anatomique*, juillet 1926.

Hémorragie du post-partum (en collaboration avec H. Vignes). *Société Anatomique*, mai 1927.

II. — TUMEURS EN GÉNÉRAL

Un cas de métastase osseuse primitive à type hypernéphrome (en collaboration avec G. Roussy et Villandre). *Bulletin Association française pour l'étude du Cancer*, janvier 1920.

Nous avons eu l'occasion d'insister, à cette occasion, sur la nécessité d'examiner histologiquement toute tumeur osseuse; les apparences cliniques de tumeur primitive de l'os peuvent en effet être controuvées, le microscope impose la recherche attentive d'une tumeur restée méconnue.

Tumeurs de la surrénale et tumeurs du rein dites hypernéphromes (en collaboration avec G. Roussy). *Bulletin Association française pour l'étude du Cancer*, 19 juillet 1920.

En reprenant pour les discuter, les différents points sur lesquels est basée la théorie de Grawitz, nous relevons :

1° *des arguments anatomiques* : fréquence des hypernéphromes au pôle supérieur du rein. Or, nous avons pu constater sur les cas que nous avons eus entre les mains que ce siège n'avait rien d'électif. L'aspect macroscopique et la couleur d'autre part n'ont jamais pu, à eux seuls, faire poser le diagnostic d'hypernéphrome;

2° *des arguments histologiques* qui consistent en la présence de boyaux pleins formés de cellules claires chargées de graisse, en contact avec les vaisseaux, et en l'absence de formations canaliculaires. Nous avons vu qu'au point de vue architecture on pouvait rencontrer, dans les hypernéphromes, des aspects canaliculaires et papillaires, et que, d'autre part, au point de vue morphologique, les tumeurs d'origine rénale aussi bien que celle du type Grawitz comportaient des cellules claires et des cellules foncées.

L'existence de vices de développement avec capsules surrénales aberrantes et inclusion intra-rénale fournit à Grawitz une des bases de son hypothèse. Cependant, on peut, avec l'appui de l'anatomie comparée, émettre avec Brault un doute sérieux, en

opposant les tumeurs rénales chez l'homme et chez le cheval. Chez cet animal, en effet, les inclusions surrénaliennes sont fréquentes et les néoplasies rénales n'ont pas le type hypernéphrome.

Enfin, Grawitz s'appuyait sur la présence de lipoïdes dans les cellules des hypernéphromes pour en déduire l'identité avec les

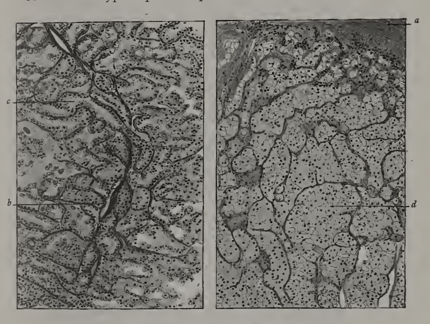


Fig. 7. — *Aspects papillaire et compact dans un hypernéphrome.*
a, cellules éosinophiles et claires; — *b*, axe conjonctif principal; *c*, coque fibreuse; — *d*, cellules claires.

spongiocytes surrénaux. Les travaux de Th. Panzer tendent à démontrer la différence entre ces deux variétés de graisse : les lipoïdes surrénaux contiendraient du phosphore et de l'azote alors que ceux des tumeurs du rein n'en comporteraient pas.

Nous pensons que dans l'immense majorité des cas, et à la condition de multiplier les points examinés, il est difficile sinon impossible de retrouver une image histologique permettant de séparer les tumeurs du rein dites hypernéphromes des autres néoplasies épithéliales rénales. Nous avons vu d'autre part combien les arguments invoqués pour faire de ces tumeurs des dysembryomes surrénaliens étaient sujets à caution; cependant

que les points de ressemblance entre les hypernéphromes et les épithéliomas du rein à forme papillaire et végétante étaient multiples. D'ailleurs, de l'avis même de partisans de la théorie de Grawitz, il est souvent très difficile de faire un diagnostic différentiel entre ces deux variétés de tumeurs.



Fig. 8. — *Mélange d'architecture papillaire et de groupement compact.*
aa, canaux ; — *b*, végétations papillaires ; — *c*, aspect compact de cellules claires.

Aussi sommes-nous tout naturellement conduits à admettre qu'il y a entre ces deux formes de tumeurs non pas une différence originelle, mais une diversité purement morphologique, celle-ci répondant à des stades évolutifs différents de la même tumeur.

Ce qui reviendrait à dire qu'à la forme typique, c'est-à-dire à l'épithélioma papillaire et végétant du rein, correspondrait une

forme atypique qui ne serait autre que la tumeur dite hyperné-phrome.

L'étude minutieuse des cas que nous avons étudiés montre en



Fig. 9. — *Épithélioma primitif de la surrénale.*
Bouleversement structural sans disposition canaliculaire; pas de cellules claires
a, noyaux monstrueux; — *b*, cellule dégénérée; — *c*, stroma.

effet tous les stades de transition entre ces deux variétés de tumeurs et justifie entièrement notre manière de voir.

A propos des tumeurs des glandes salivaires. *Bulletin Association française pour l'Étude du cancer,* janvier 1926.

Nombreuses ont été les théories pathogéniques des tumeurs des glandes salivaires. La nature endothéliale, soutenue autrefois par Köster, Rustizky, von Ewetzky, Rudolf Volkmann, etc., ne trouve plus guère de partisans qu'en Birsch-Hirschfeld.

La théorie branchiale de Cunéo et Veau a subi de rudes atteintes à la suite des travaux de Vialleton. Elle est actuellement abandonnée par la majorité des anatomo-pathologistes comme des embryologistes. L'hypothèse d'une inclusion embryonnaire servant de point de départ à la tumeur est encore admise par Ribbert, par Ferreira en partie, mais ces auteurs envisagent l'hétérotopie tissulaire simple ou complexe sans relation avec la fermeture des fentes branchiales.

Les tumeurs salivaires naissent d'une souche épithéliale, telle est l'opinion vers laquelle convergent les conclusions du plus grand nombre des auteurs modernes. Il existe cependant dans cet accord apparent quelques divergences si l'on veut pousser plus au fond le problème. Quelle est exactement cette souche épithéliale ?

L'épithélium de revêtement superficiel, pensait Grohe (1886); Krompecher dans ses derniers écrits (1922) considère ces tumeurs comme des épithéliomas baso-cellulaires. La glande salivaire, acini ou canaux excréteurs, répondent Ehrich et Böttner. Dans leur mémoire de 1914, Masson et Peyron admettent sans y insister l'origine épithéliale salivaire aux dépens de formations adultes ou embryonnaires.

L'on voit que l'accord n'est pas encore réalisé sur le point de départ précis des tumeurs salivaires.

Personnellement, nous pensons que l'origine aux dépens de la portion épithéliale de la glande, des canaux excréteurs plus spécialement, est plus fréquente. Nous nous garderions de dire que c'est là l'unique possibilité à envisager et nous nous contentons de mentionner que c'est la seule origine qui nous soit apparue d'une façon incontestable dans deux des cas que nous avons observés. Les différentes variétés architecturales rencontrées dans les travées épithéliomateuses : canaux, kystes, cordons massifs, globes cornés, peuvent logiquement provenir des canaux excréteurs cancérisés.

Quelle que soit l'origine de la tumeur, celle-ci, une fois constituée va subir des remaniements évolutifs qui offrent des variétés d'autant plus nombreuses que les cas observés seront plus anciens.

C'est un lieu commun de rappeler l'évolution habituellement



Fig. 10. — Vue d'ensemble. A gauche et en bas : *Zone dégénérative*. A droite et en haut : *Zone néoplasique avec vaisseaux*. A droite et en bas : *Début de dissociation des groupes épithéliomateux*.

très lente de ces tumeurs ; c'est cependant une notion importante dans l'interprétation des figures microscopiques. Nous ne connaissons pas, à la vérité, la structure exacte de la tumeur salivaire jeune ; qui sait si elle ne se présente pas comme un simple

épithélioma sans particularité permettant de la ranger dans une classe à part.

Deux constatations semblent à priori contradictoires : l'une macroscopique : la tumeur augmente peu à peu de volume; l'autre histologique : les masses épithéliomateuses dégénèrent, au point que l'on doit parfois parcourir de vastes champs microscopiques avant de découvrir quelques groupes cancéreux vivants. La contradiction n'est que superficielle si l'on veut bien songer que le volume d'une tumeur n'est pas uniquement fonction de sa masse épithéliomateuse, mais qu'il dépend aussi de la néoformation du stroma conjonctif.

Il est juste d'ajouter cependant qu'une tumeur salivaire est susceptible de se développer brusquement et rapidement : la prolifération épithéliomateuse domine alors et affecte en général un type malpighien baso-cellulaire banal.

Dans les tumeurs à évolution lente des glandes salivaires, l'on constate dans les formations épithéliales des plages dégénératives étendues et l'on peut suivre les différentes phases de la nécrose cellulaire par une série de figures de transition.

L'aspect d'ensemble réalisé par ce remaniement nécrotique rappelle celui que l'on observe fréquemment dans les tumeurs du sein : nodules néoplasiques dont la partie centrale est occupée par un tissu conjonctif plus ou moins cicatriciel où persistent seulement quelques cadavres de cellules épithéliomateuses.

Nous croyons être d'accord avec tous les auteurs dans l'exposé des points qui précèdent; ces faits ne demandent guère d'interprétation et partant pas de discussion.

Il existe par contre, à côté des formations épithéliales, des aspects tissulaires dont l'interprétation histogénétique soulève des discussions.

A côté des amas incontestablement épithéliomateux existe un stroma conjonctif : les travées fibreuses parfois hyalines qui lobulent grossièrement l'ensemble ne nous arrêteront pas. Mais entre ces travées et les groupes épithéliomateux, l'on constate la présence d'un tissu composite dont on peut ainsi tracer les grandes lignes générales :

Cellules conjonctives, rares, fusiformes, étoilées, dissociées. Fibres collagènes rares ou absentes. Cellules épithéliales effilochées plus ou moins reliées entre elles par leurs prolongements protoplasmiques avec les masses épithéliomateuses compactes. Enfin substance intercellulaire sans structure nette, tantôt

fibrillaire ou réticulée, tantôt d'aspect gélatineux plus ou moins homogène. Cette substance est métachromatique aux bleus basiques.

La raréfaction des cellules conjonctives, l'absence de fibres collagènes sont des faits communs aux tumeurs salivaires et à bien d'autres productions néoplasiques ou simplement inflammatoires.

L'effilochage des cellules épithéliomateuses n'est qu'un stade précédant leur isolement, et nous avons trop souvent constaté cet aspect dans le cancer expérimental du goudron pour le considérer comme un élément spécial aux tumeurs salivaires.

C'est sur l'interprétation de la substance intercellulaire métachromatique, que les opinions actuellement émises divergent. Nous ne les discuterons pas; nous donnerons seulement les raisons qui étayent notre point de vue personnel.

Les cellules épithéliomateuses ont proliféré dans un tissu conjonctif qui évidemment n'avait pas au début la structure que nous venons de décrire. C'est donc par suite de leur présence qu'il y a eu modification du terrain préexistant ou apparition de substance nouvelle.

Cette modification appartient-elle en propre aux cellules épithéliomateuses? Évidemment non. Nous trouvons en effet dans les tissus normaux ou pathologiques des aspects identiques en l'absence de toute cellule épithéliale normale ou cancéreuse. Dans le cordon ombilical, la substance conjonctive présente l'aspect ci-dessus décrit et les affinités tinctoriales métachromatiques. Elle nous apparaît comme un milieu intercellulaire non encore différencié. Or, il n'existe pas de cellules épithéliales à ce niveau.

Dans certains processus inflammatoires, à type de nécrose principalement, la trame conjonctive peut être dissociée par une substance en tous points identique, en l'absence d'éléments épithéliaux.

Les cellules épithéliomateuses se montrent donc susceptibles de provoquer par leur présence une modification dans leur voisinage, mais cette propriété ne leur appartient pas spécialement.

Comment réalisent-elles cette modification du milieu qui les entoure?

Nous ne sommes guère partisans de l'hypothèse d'une sécrétion directe des éléments épithéliaux. Rien dans la morphologie de ces cellules ni dans les rapports qu'elles affectent avec la

substance gélatineuse ne nous a semblé convaincant à cet égard. Ces cellules se montrent à nous comme des éléments indifférenciés ou en voie de nécrose; s'ils présentent parfois une différenciation, c'est vers le type épidermoïde et non vers le type sécrétoire que nous les voyons évoluer.

Une deuxième hypothèse doit être alors retenue. On peut concevoir que les fonctions métaboliques des cellules épithéliales provoquent, par un mécanisme ignoré, la modification chimique du milieu où elles vivent. Cette notion nous amène à considérer cette modification comme un phénomène général, commun à tous les êtres vivants. Nous ne pouvons alors en déduire la nature exacte de l'élément qui le produit; puisque nous savons que des êtres différents, cellules ou microbes par exemple, peuvent provoquer le même remaniement biochimique.

La substance intercellulaire métachromatique doit être, pensons-nous, considérée comme un remaniement du stroma dû, dans le cas des tumeurs salivaires, à la présence des cellules épithéliomateuses, mais ne se rattachant pas à elles par un lien spécifique. C'est une *dédifférenciation de la substance conjonctive comparable à la dédifférenciation des cellules au cours des états morbides les plus divers.*

Un dernier point retiendra notre attention : au sein du stroma, en contact plus ou moins intime avec les masses épithéliales, se montre du « cartilage ».

Sous quels aspects? Car ils sont très divers. Nous les diviserons en deux catégories : d'une part, le cartilage vrai; d'autre part, des assemblages de cellules et de substance intercellulaire rappelant de plus ou moins loin un tissu chondroïde ou cartilagineux embryonnaire.

Le cartilage vrai, dans nos observations personnelles, s'est rencontré exceptionnellement (1 fois sur 30 cas). Précisons que dans cet unique cas il présentait une structure bien définie avec cellules intactes incluses dans des capsules nettement délimitées par une condensation de la chondrine. Notons aussi que la périphérie des nodules cartilagineux était bordée par un périchondre collagène assez riche en fibroblastes, facilement distinct des cellules épithéliomateuses de voisinage.

Nous considérons que la présence de cartilage semblable est le résultat de la métaplasie du stroma. Elle est comparable à la métaplasie osseuse que l'on peut également rencontrer; nous

avons observé un cas de cette deuxième éventualité qui d'ailleurs nous semble aussi peu fréquente que la première.

Les aspects simulant plus ou moins le tissu chondroïde sont



Fig. 11. — *Zone de cartilage vrai isolé des masses épithéliomateuses par un périchondre lamelleux net.*

multiples, mais peuvent être ramenés à deux types principaux : 1° cellules contenues dans des vacuoles ressemblant à des capsules; 2° cellules étoilées anastomotiques rappelant le cartilage dit embryonnaire.

Dans le premier cas, les faits que nous avons observés nous ont amené à conclure qu'il s'agissait de cellules épithélioma-

teuses isolées, dégénérant au sein de la substance conjonctive amorphe qui se creuse autour d'elles de vacuoles (fig. 13). Cette image ne rappelle que de bien loin la capsule cartilagineuse. Il y manque généralement la condensation de la chondrine péri-

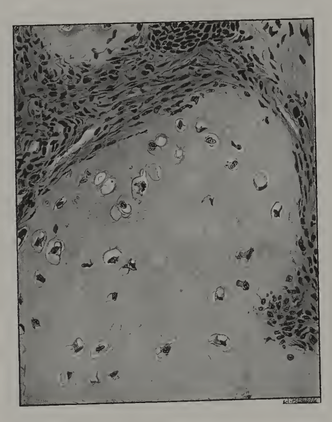


Fig. 12. — *Fort grossissement de la figure 4 destiné à montrer la différence entre le cartilage vrai et les aspects simulant le cartilage* (fig. 6).

capsulaire si précise dans le cartilage vrai; il manque aussi le périchondre feuilleté que nous avons signalé plus haut.

Dans le deuxième cas, l'aspect du cartilage étoilé, ou cartilage embryonnaire peut être imité soit par des fibroblastes que dissocie l'œdème, soit par l'effilochage des cellules épithéliomateuses. Ici encore nous ne sommes nullement convaincus de la nature, même chondroïde, de ces zones; alors que leur structure

s'explique parfaitement par des remaniements simples, rencontrés couramment dans d'autres processus tumoraux ou inflammatoires.

En résumé, les tumeurs des glandes salivaires: dénommées

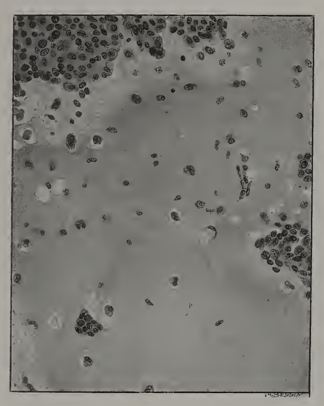


Fig. 13. — *Pseudo-cartilage.*
Aspect réalisé par la dissociation des cellules épithéliomateuses dans la substance amorphe intercellulaire.

autrefois tumeurs mixtes, sont pour nous des épithéliomas nés de la glande elle-même, et plus particulièrement aux dépens des canaux excréteurs. Elles sont soumises au cours de leur lente évolution à des remaniements du stroma qui n'ont rien de pathognomonique de ces tumeurs. Leur évolution et leur structure sont, à notre avis, fonction des conditions physiopathologiques auxquelles est soumis le terrain où elles se localisent.

A propos de l'histogenèse du cylindrome. *Bulletin Association française pour l'étude du Cancer*, avril 1920.

Le mot de cylindrome a été réservé pendant longtemps à un type de tumeur de structure particulière : il est caractérisé par des plages de dégénérescence mucoïde d'affinité tinctoriale métachromatique dans les colorations au bleu polychrome. Les auteurs ne sont pas unanimes à distinguer sous cette appellation une tumeur bien définie et constamment identique dans ses éléments constituants. Nous nous sommes attachés d'une part à montrer que le mot de cylindrome ne désignait pas une entité anatomo-pathologique particulière, mais constituait au contraire une modification structurale commune à des tumeurs épithéliales d'origine variable. Cette modification doit donc plutôt être désignée par un qualificatif adjoint au nom de la tumeur : c'est un *état cylindromateux*.

Nous avons pu noter, d'autre part, dans un cas particulièrement heureux de tumeur épithéliale malpighienne où le processus cylindromateux se présentait tout au début, que cet aspect correspondait à une modification dégénérative des axes conjonctivo-vasculaires du stroma. Au contact des masses néoplasiques, la substance collagène subit un métamorphisme mucoïde tandis que les fibroblastes se font de plus en plus rares; les vaisseaux eux-mêmes disparaissaient en dernier lieu ; ainsi se trouvent constitués les corps oviformes de l'ancien cylindrome.

C'est là un processus que nous avons vérifié à maintes reprises depuis cette première étude, dans des tumeurs très diverses; il nous est apparu alors non plus comme un fait isolé relativement exceptionnel, mais bien comme une des formes de défense du tissu conjonctif contre l'envahissement néoplasique.

A propos des épithélio-sarcomes. Discussion de leur interprétation (en collaboration avec G. Roussy). *Bulletin Association française pour l'étude du cancer*, 22 mai 1922.

Avant d'exposer nos observations personnelles, rappelons

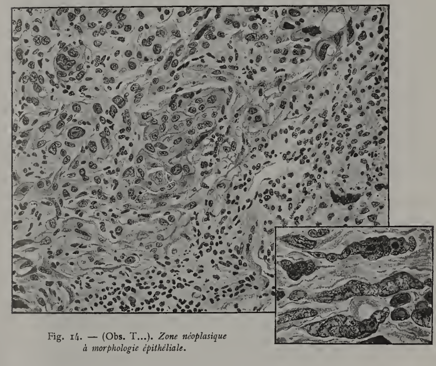


Fig. 14. — (Obs. T...). *Zone néoplasique à morphologie épithéliale.*

brièvement les différentes interprétations qui ont été faites sur l'histogenèse des épithélio-sarcomes :

Un épithélioma, caractérisé par une faible activité proliférative, est noyé dans un stroma conjonctif qui acquiert peu à peu les caractères du sarcome; ce dernier tend en général à supplanter l'épithélioma primitif. Ce sont les modifications successives des greffes expérimentales en série chez la souris qui ont amené Ehrlich et Apolant à cette première interprétation. A cette hypothèse s'oppose celle de Hansemann et Schlagenhaufer; ces auteurs envisagent l'existence de tumeurs combinées dès

leur origine, dans lesquelles, suivant les cas, l'un des éléments, épithélial ou conjonctif, prédominerait sur l'autre.

Enfin la troisième interprétation, soutenue par Masson et Peyron, admet que par métaplasie les cellules épithéliales peuvent se transformer en cellules conjonctives et inversement.

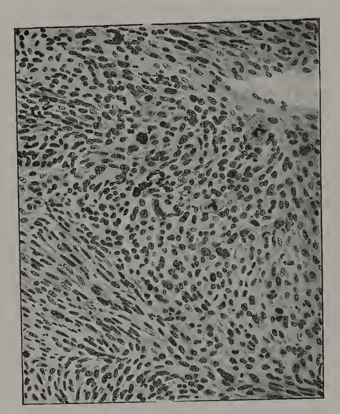


Fig. 15. — (Obs. T...). *Zone néoplasique à morphologie sarcomatoïde.*

Dans ces tumeurs en apparence complexes, le diagnostic de l'épithélioma est généralement facile et ne souffre aucune difficulté. Les divergences d'interprétation commencent lorsqu'on examine les zones sarcomateuses. Dans les cas où les deux tumeurs, épithéliale et conjonctive, sont intimement mêlées, il est à peu près impossible, dans les zones de transition, de saisir le moment précis où cesse l'épithélioma et où débute le

sarcome. Aussi l'hypothèse de la métaplasie semble tout d'abord la plus apte à expliquer ce passage insensible de la morphologie épithéliale à la morphologie conjonctive. Mais l'aspect morphologique est un test trop fragile pour permettre d'affirmer l'origine de tel ou tel type cellulaire; aussi croyons-nous préférable, avec d'ailleurs la majorité des auteurs, de rechercher des preuves

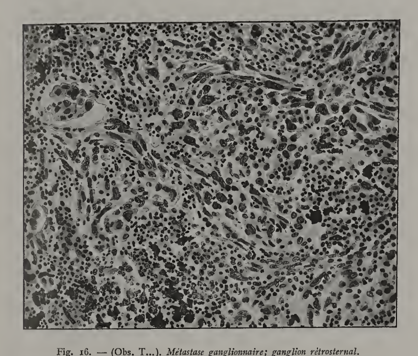


Fig. 16. — (Obs. T...). *Métastase ganglionnaire; ganglion rétrosternal.*
En bas et à gauche, amas anthracosiques. A gauche et en haut, dans un sinus lymphatique, un groupe de cellules néoplasiques à morphologie épithéliale. Au centre et à droite, faisceaux néoplasiques composés de cellules fusiformes à morphologie sarcomateuse.

plus évidentes dans les caractères et les modifications d'ordre évolutif des éléments cellulaires. Ces preuves sont souvent difficiles à saisir sur des coupes histologiques, et c'est ce qui constitue une des difficultés du problème. Une cellule qui sécrète du mucus ou un groupe de cellules qui se transforment en globe corné sont des critères suffisants pour affirmer leur nature épithéliale. Il n'en est pas de même pour la cellule conjonctive.

Nous avons étudié, dans ce travail, une volumineuse tumeur

de la joue dans laquelle l'examen histologique nous fit tout d'abord pencher vers le diagnostic de sarcome. Puis un examen systématique des organes montra dans les métastases une morphologie tantôt franchement épithéliale tantôt sarcomateuse qui nous fit, en définitive, adopter le diagnostic d'épithélioma

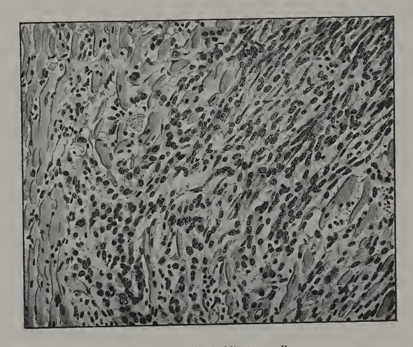


Fig. 17. — (Obs. T...). *Métastase cardiaque.*
Morphologie fuso-cellulaire des éléments néoplasiques qui dissocient les fibres musculaires cardiaques.

prenant par place le type fusiforme. Aussi l'avons-nous interprété comme un *épithélioma fuso-cellulaire.*

Mais dans des cas semblables, il faut, pour fournir la preuve de leur nature épithéliale, montrer que les éléments fusiformes se comportent ou évoluent comme peuvent seules le faire des cellules épithéliales. Ceci revient à trouver dans les cellules allongées et fusiformes des caractères évolutifs propres à la cellule épithéliale. Nous n'avons pas été à même de trouver cette preuve rigoureuse dans cette première observation. Mais l'étude histologique de faits tirés de l'étude du cancer expéri-

mental nous a montré que les cellules d'un épithélioma peuvent prendre le type fusiforme, sans perdre pour cela leur caractère évolutif épithélial.

Dans deux cas de cancer expérimental du goudron chez la souris, nous avons obtenu une tumeur à structure complexe, formée d'un épithélioma authentique à globes cornés, associé à

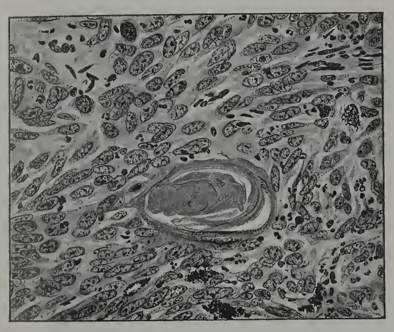


Fig. 18. — *Souris* n° 1. *Cancer du Goudron* (tort grossissement). Point pris dans la zone pseudo-sarcomateuse; au centre de la figure, globe corné édifié par les cellules fusiformes.

une prolifération donnant exactement l'image d'un sarcome fuso-cellulaire, avec tourbillons entre-croisés de cellules allongées et avec lacunes sanguines.

Dans les deux cas nous avons pu montrer que les cellules fusiformes s'ordonnaient concentriquement en certains points pour former des globes cornés authentiques, manifestant par là qu'elles n'avaient rien perdu de leur nature épithéliale.

Nous mettons ainsi en discussion, non seulement l'association de l'épithélioma et du sarcome, mais aussi la transformation de l'épithélioma en sarcome.

L'association « épithélio-sarcome », sans vouloir bien entendu nier la possibilité de tels faits, pourrait, pensons-nous, comporter des cas susceptibles d'être interprétés comme ceux que nous venons de rapporter et dans lesquels il nous a été possible de démontrer la nature purement épithéliale de la tumeur.

La transformation de l'épithélioma en sarcome a eu surtout

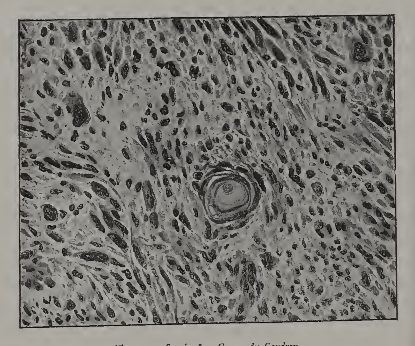


Fig. 19. — *Souris* n° 2. *Cancer du Goudron.*
Tumeur à morphologie fuso-cellulaire pure. Globe corné formé par les cellules tumorales, au centre de la figure.

pour base l'étude de greffes expérimentales en série. On sait qu'il n'est pas exceptionnel de rencontrer des métastases, pulmonaires par exemple, nettement épithéliomateuses, secondaires au développement d'un greffon de morphologie sarcomateuse. Ce greffon provenant lui-même d'une tumeur spontanée primitivement épithéliale, n'est-on pas en droit de penser que la tumeur épithéliale greffée en série ne s'est pas transformée en tumeur conjonctive, mais bien qu'elle est restée épithéliale, quoique d'aspect fuso-cellulaire?

C'est à l'appui de ces faits que nous avons posé à nouveau le problème des épithélio-sarcomes et nous pensons que quelques-unes, peut-être, des tumeurs ainsi dénommées pourraient être interprétées, ainsi que les nôtres, comme des *épithéliomas fuso-cellulaires.*

Un cas d'épithélioma primitif double des trompes (en collaboration avec Leuret). *Bulletin Association française pour l'étude du Cancer,* janvier 1922.

Sur un cas de tuberculose et de cancer associés (en collaboration avec R. Dupont). *Bulletin Association française pour l'étude du Cancer,* juin 1921.

Statistique du cancer chez le vieillard (en collaboration avec G. Roussy). *Bulletin Association française pour l'étude du Cancer,* février 1922. Thèse Bove, Paris, 1922.

Un cas de lipome du foie (en collaboration avec L. Cornil). *Société Anatomique,* janvier 1923.

Lymphangiome kystique de l'arrière-cavité des épiploons (en collaboration avec Chaton).

Épithélioma primitif de l'intestin grêle. *Société Anatomique,* avril 1923.

Épithélioma sébacé (en collaboration avec L. Cornil). *Société Anatomique,* avril 1923.

A propos des épithélio-sarcomes (en collaboration avec G. Roussy). *Congrès du cancer,* juillet 1923, Strasbourg.

Plasmocytome vésical (en collaboration avec Marion). *Journal d'Urologie,* août 1924.

Volumineuse tumeur rétro-péritonéale (en collaboration avec Roussy, Desmarest et Bertillon). *Association française pour l'étude du Cancer,* mai 1926.

Tumeur bénigne du placenta (en collaboration avec H. Vignes). *Société Anatomique,* juillet 1926.

Épithélioma mélanique et tuberculose (en collaboration avec Lelièvre). *Société Anatomique,* janvier 1927.

Seminome du testicule. Discussion sur la présence du cartilage (en collaboration avec Mme Hufnagel). *Société Anatomique,* juillet 1927.

Métastase hépatique d'un chorio-épithéliome (en collaboration avec E. Vermès). *Association française pour l'étude du Cancer,* mai 1927.

Nouveaux documents statistiques de cancers chez le vieillard (en collaboration avec G. Roussy et Vermès). *Association française pour l'étude du Cancer*, janvier 1927.

Les causes de la mort chez les cancéreux (en collaboration avec G. Roussy et Vermès). *Association française pour l'étude du Cancer*, mars 1927.

Trop souvent encore on persiste à dire que le cancer est d'autant plus fréquent que l'âge est plus avancé, oubliant de proportionner sa fréquence au nombre initial d'individus et non à la population vivante qui diminue rapidement à partir de soixante ans.

Dans notre statistique, la proportion de cancer vérifié à l'autopsie et contrôlé à l'examen microscopique, est extrêmement faible à partir de soixante ans, puisqu'elle n'est que 7,7 p. 100 sur 1 000 autopsies.

Quant aux causes de la mort chez les cancéreux, les chiffres montrent que le cancer est rarement la seule cause de la mort, par cachexie (24 fois sur 77), alors qu'au contraire le plus souvent ce sont des affections surajoutées ou intercurrentes qui tuent les malades atteints de cancer.

Ces données enlèvent de la valeur à la soi-disant intoxication générale de l'organisme par le cancer, à laquelle, durant un temps, on attachait trop d'importance.

Diagnostic histologique des tumeurs (en collaboration avec G. Roussy). 1 vol., 350 pages. Masson, édition 1921.

Ce livre comprend deux parties :

Dans une première partie, nous avons cru utile de rappeler brièvement les notions anatomo-pathologiques nécessaires à la conduite au microscope d'un diagnostic raisonné de tumeur. Nous l'avons fait sous une forme très concise, en écartant de propos délibéré toute discussion du principe, toute argumentation inutile, pour nous limiter strictement aux faits dûment

établis à l'heure actuelle. L'étudiant trouvera là les premiers éléments nécessaires à la lecture d'une préparation histologique de tumeur; le travailleur de laboratoire un *vade mecum* auquel il pourra recourir pour préciser un point de définition, de classification ou de nomenclature.

Dans une deuxième partie, nous avons placé les figures d'une série de préparations histologiques de tumeurs, toutes originales et tirées de nos collections personnelles. Pour chaque variété de néoplasme, nous avons choisi le type ou les types les plus fréquents, et, pour chaque préparation, nous avons fait figurer le point le plus caractéristique, apportant le maximum d'éléments utiles au diagnostic : le type de la tumeur (fibrome), sa variété (fibro-adénome), sa nature (bénigne ou maligne) et si possible l'organe ou le tissu d'où elle dérive.

Bien entendu, dans un ouvrage essentiellement didactique comme celui-ci, nous avons dû limiter nos exemples aux tumeurs les plus fréquentes, en laissant de côté les formes rares, exceptionnelles.

TUMEURS DES NERFS

Gliomes typiques et atypiques des nerfs périphériques (en collaboration avec Lhermitte). *Bulletin Association française du Cancer*, janvier 1920.

Récidive d'un gliome du nerf cubital (en collaboration avec Lhermitte et Desmarest). *Bulletin Association française du Cancer*, 21 février 1921.

Sur un cas de névrome multiple du plexus brachial chez la vache (en collaboration avec Petit et Lhermitte). *Bulletin Association française du Cancer*, décembre 1921.

Tumeur méningée à type glial (en collaboration avec Roussy et Cornil). *Société de Neurologie*, 22 mars 1923.

Étude histologique générale des gliomes des racines rachidiennes, des nerfs périphériques et viscéraux (en collaboration avec Lhermitte). *Société de Neurologie*, 22 mars 1923.

Tumeurs gliomateuses isolées des nerfs périphériques. — La constitution histologique de ces tumeurs apparaît toujours

identique et un de ses caractères fondamentaux est d'être formé par l'intrication de deux aspects tissulaires : l'un *compact*, résultant de la juxtaposition de cellules fusiformes, l'autre plus lâche, *réticulé,* formé de cellules à expansions protoplasmiques ramifiées et anastomosées avec les éléments voisins. Les éléments fusiformes possèdent plusieurs caractères importants à relever. S'ordonnant parallèlement les uns aux autres de manière à former des bandes, des fuseaux et, très fréquemment, des tourbillons enchevêtrés, des cellules contiennent un noyau régulier, ovoïde ou étiré, jamais bourgeonnant, situé au centre de l'élément et plongé dans un protoplasme acidophile très finement fibrillaire. Cette *fibrillation* très caractéristique apparaît déjà très évidente avec des techniques usuelles, mais elle se montre encore plus nettement avec l'emploi de la méthode à l'argent réduit de Bielchowsky. Très fréquemment, au sein d'une bande ou d'un fuseau de cellules fusiformes, les noyaux se disposent suivant un même plan et font face à un même groupement comme si l'on assistait à la phase ultime d'une bipartition nucléaire d'un faisceau de cellules fusiformes.

Un autre caractère frappant consiste dans *l'absence d'individualisation cellulaire;* et il serait plus exact d'employer ici le terme de masses syncytiales que de groupement cellulaire.

La constitution du tissu réticulé est très différente de celle du tissu compact. Ici, en effet, les éléments cellulaires ne présentent pas d'aspect fusiforme, mais, au contraire, celui de cellules étoilées aux expansions protoplasmiques plus ou moins déliées et anastomosées avec les prolongements des éléments voisins. C'est certainement en raison de cette apparence que nombre d'auteurs ont décrit des tumeurs de ce genre sous l'appellation de myxomes ou de fibro-myxomes. Ces éléments, dont il est difficile de ne pas voir la ressemblance avec certaines cellules constitutives des gliomes centraux, du cerveau surtout, possèdent comme les précédentes, un protoplasme nettement fibrillaire et même souvent plus grossièrement fibrillaire que les cellules fusiformes.

Les tumeurs sont traversées par des travées de substance collagène ou hyaline. En général, les canaux vasculaires apparaissent très nombreux au sein de ces tumeurs. Dans aucun cas, nous n'avons observé de lacunes sanguines taillées directement dans la masse néoplasique elle-même et jamais les hématies ne circulent au contact des éléments tumoraux. Les parois de ces

vaisseaux offrent cette particularité d'être fort épaisses, fibreuses, très riches en substance collagène souvent transformée en hyaline. Il n'est pas exceptionnel de constater à la face profonde de ces canaux vasculaires fibro-hyalins, cette variété de dégénérescence que l'on désigne du terme de fibrinoïde.

Dégénérescence colloïde. Transformation maligne. — Les tumeurs peuvent subir des modifications régressives dont la nécrose et la transformation colloïde sont les plus importantes. La première est conditionnée par les modifications de l'irrigation sanguine du néoplasme liées à la sténose et à l'oblitération ou à la rupture des vaisseaux; cette nécrose serait donc, en elle-même, assez banale si par sa fréquence elle n'attirait l'attention en faisant songer aux foyers multiples de nécrose qui, si communément, parsèment les gliomes de l'encéphale. Dans sa forme complète, la *dégénérescence colloïde* est d'ordre moins banal. Elle se présente sous forme d'îlots, dans lesquels toute structure cellulaire a disparu, remplacée par un tissu anhyste, faiblement acidophile, dans lequel, parfois, apparaît un amas d'hématies.

On sait que certaines tumeurs dénommées par nombre d'auteurs « fibromes » ou « névromes » peuvent cliniquement affirmer leur malignité soit par la rapidité de leur extension et leur récidive après extirpation, soit par leur aspect histologique. Nous avons pu, avec M. Desmarest, étudier un cas de ce genre dont nous avons rapporté l'histoire à l'Association française pour l'étude du cancer. La tumeur montrait, à l'examen histologique, une structure différente de celle dont nous avons donné précédemment les caractères. Ici, en effet, n'existaient ni fuseaux ou bandes tourbillonnantes de cellules fusiformes, ni tissu réticulé. Le néoplasme était constitué par des loges aux parois conjonctives, cloisonnées, remplies d'éléments cellulaires très particuliers. Ceux-ci ne rappelaient en rien les cellules fusiformes ni les cellules étoilées, car il s'agissait d'éléments à contours polyédriques pour certains, cuboïdes pour d'autres.

En poursuivant notre étude sur plusieurs fragments de cette tumeur, il nous a été possible enfin de retrouver des points de passage entre la néoplasie épithélioïde et la néoplasie à cellules fusiformes et étoilées; de telle sorte que nous avons pu affirmer qu'il s'agissait bien là d'une même tumeur transformée seulement dans sa malignité et sa structure histologique.

2° *Gliomes radiculaires.* — Ici, comme sur les nerfs périphé-

riques, nous retrouvons associés le tissu compact et le tissu aréolaire réticulé, la transformation colloïde. Ces tumeurs ne se distinguent donc par aucun élément essentiel de celles que nous avons étudiées plus haut. Aussi n'y insistons-nous pas.

3° Gliomes viscéraux. — Il nous a été possible d'identifier, dans 5 cas, des tumeurs siégeant dans la paroi du tractus digestif dont la structure apparaît en tout semblable à celle des tumeurs des nerfs périphériques et des racines rachidiennes. Aussi avons-nous pensé qu'elles doivent reconnaître la même origine.

Ces tumeurs qui toutes siègent et se développent au sein de la sous-muqueuse du tractus digestif possèdent une structure identique à celle des gliomes des nerfs périphériques et des racines rachidiennes — seule, une topographie spéciale les différencie. On y retrouve en effet l'indication des deux aspects histologiques sous forme de tissu compact et de tissu aréolaire ainsi que les mêmes vaisseaux aux parois fibro-hyalines en dégénérescence fibrinoïde.

Origine et nature. — Ce groupe de tumeurs ne saurait reconnaître une origine conjonctive, endothéliale ou fibroblastique et force est d'en rechercher le point de départ dans la prolifération des cellules de Schwann adultes ou embryonnaires.

Grâce aux travaux embryologiques de H. Held, d'une part, et aux recherches histologiques si remarquables de M. Nageotte, d'autre part, nous savons aujourd'hui que l'appareil de Schwann reconnaît une origine ectodermique de même que les cellules nerveuses et la névroglie; que le concept primitif de la cellule de Schwann individualisée comme la comprenait Ranvier n'est plus soutenable puisque les travées protoplasmiques de la soi-disant cellule se poursuivent à travers les étranglements annulaires d'un bout à l'autre du tronc nerveux. A la conception de la cellule de Schwann doit être substitué le fait du syncytium de Schwann. Enfin, M. Nageotte a parfaitement montré que, tant au point de vue physio-pathologique qu'au point de vue histologique, le syncytium de Schwann s'apparentait étroitement avec la charpente névroglique des centres. Les faits que nous avons pu observer s'accordent pleinement avec les vues originales et si pleines d'enseignement de M. Nageotte.

Les arguments que nous pouvons tirer de l'étude de nos tumeurs, en faveur de l'origine ectodermique, *gliomateuse*, la « cellule de Schwann » n'étant, nous le répétons, que l'homo-

logue de la « cellule névroglique » des centres, peuvent se résumer très brièvement de la manière suivante :

Tout d'abord, l'absence d'individualisation cellulaire. De même que les éléments du syncytium de Schwann, les éléments de nos tumeurs sont unis les uns aux autres par des bandes protoplasmiques. Puis l'ordination en bandes ou en tourbillons des cellules fusiformes qui rappellent malgré leur atypie, les aspects des gliomes réactionnels que déterminent les blessures graves et les sections des troncs nerveux. Enfin la fibrillation du protoplasma des cellules fusiformes et la structure si particulière des cellules étoilées également fibrillaires et qui imposent le souvenir d'éléments semblables dans les gliomes de l'encéphale.

Mais il y a plus. On peut se demander, en effet, si la morphologie, à elle seule, autorise la détermination et le classement d'une tumeur. Ne connaît-on pas maintenant des épithéliomes à cellules fusiformes qui ressemblent de si près aux sarcomes que plusieurs histo-pathologistes les ont identifiées avec des néoplasies conjonctives?

Aussi, dans le désir de serrer le problème de plus près, avons-nous recherché si les cellules néoplasiques ne gardaient pas, plus ou moins manifeste, un pouvoir de sécrétion spécifique analogue à celui des éléments dont nous supposions qu'elles dérivaient. Dans ce but, nous nous sommes efforcés de mettre en évidence, au sein des éléments néoplasiques, des substances lipoïdes analogues à la myéline normale ou en dégénérescence. Par la méthode du Sudan III et du sulfate de Bleu de Nil, nous avons pu reconnaître que les éléments tumoraux contiennent, malgré leur atypie apparente, des graisses neutres et des lipoïdes phosphorés et non phosphorés.

Malgré nos recherches, il ne nous a pas été possible de mettre en évidence, par des méthodes spécifiques, de fibrilles névrogliques, ce qui ne saurait guère surprendre puisque, à l'état normal, les cellules de Schwann n'en édifient point. Mais nous tenons à rappeler, car ce fait nous paraît éclairer singulièrement la nature et l'origine lointaine de nos tumeurs, que, placés dans des conditions favorables, quand ils métastasent dans le système nerveux central, les éléments fusiformes qui caractérisent nos tumeurs sont capables de produire d'authentiques fibrilles névrogliques, ce qui est bien là le témoignage de leur origine ectodermique et l'affirmation de leur parenté

étroite avec les éléments de la charpente névroglique des centres.

En dernier lieu, il nous paraît intéressant de rappeler que les vaisseaux des gliomes périphériques présentent une structure qui rappelle de très près celle des vaisseaux des gliomes centraux, spinaux et encéphaliques. Ici comme là, les parois vasculaires très épaisses apparaissent riches de substance fibro-hyaline et souvent la lumière vasculaire est transformée en un bloc fibreux. Nous avons relevé enfin l'infiltration des parois des vaisseaux par des cellules mononucléées ainsi qu'on le voit si fréquemment dans les néoplasies gliomateuses du cerveau.

Pour toutes les raisons que nous venons d'énumérer, nous nous croyons donc autorisés à rattacher l'origine des tumeurs des nerfs périphériques et viscéraux et des racines rachidiennes à l'appareil syncytial de Schwann et à conclure à leur nature ectodermique ainsi qu'à leur parenté avec la charpente névroglique des centres.

L'objection que l'on pourrait déduire de l'aspect épithélioïde de certains gliomes périphériques en transformation maligne recèle-t-elle plus de force convaincante? Nous ne le pensons pas. L'appareil de Schwann n'est-il pas représenté à l'origine de son développement par un revêtement épithélial périneural? Or, tout ce que nous apprend l'étude des tumeurs, en général, concorde avec cette idée que plus une néoplasie est maligne et infiltrante, plus ses éléments tendent à une indifférenciation plus accusée et à un rappel des formes embryonnaires. L'aspect épithélioïde du gliome périphérique malin n'est qu'un exemple nouveau de cette loi très générale et trouve une explication simple dans ce fait que, primitivement, l'appareil de Schwann était figuré par un revêtement épithélial.

Nous avons proposé le terme de gliome périphérique typique ou atypique pour bien marquer leur parenté avec la charpente névroglique et souligner leur origine ectodermique. M. Verocay en se basant sur la fibrillation des cellules fusiformes emploie la dénomination de *neurinomes* et M. Antoni celle de lemmome qui signifie simplement l'origine de la néoformation dans les cellules engainantes des fibres nerveuses. Aucune de ces appellations n'est, est-il besoin de le dire, à l'abri de la critique. Nous pensons cependant avec M. Nageotte qui le premier employa le terme de gliome pour désigner la prolifération réactionnelle de l'appareil de Schwann, dans des mutilations des nerfs, que

l'étiquette de gliome est plus satisfaisante qu'aucune autre puisqu'elle souligne la parenté de ces tumeurs avec la névroglie des centres, parenté qui nous paraît un des caractères les plus remarquables des tumeurs des nerfs périphériques et viscéraux ainsi que des racines rachidiennes dont nous nous sommes efforcés de préciser l'individualisation.

III. — CANCER

1. — ÉTUDE ANATOMIQUE ET EXPÉRIMENTALE

Cancer expérimental du goudron chez la souris blanche (en collaboration avec G. Roussy et E. Peyre). *Bulletin Association française pour l'étude du Cancer,* janvier 1922.

État actuel de nos recherches sur le cancer expérimental du goudron (en collaboration avec G. Roussy et E. Peyre). *Conférence sur le cancer expérimental du goudron.* Amsterdam, 23-25 octobre 1922. Loenwenhoek-Institut.

Le cancer du goudron chez la souris (en collaboration avec G. Roussy et E. Peyre). *Presse médicale,* janvier 1923.

La pénétration du goudron dans le derme de la souris badigeonnée (en collaboration avec G. Roussy et E. Peyre). *Société de Biologie,* mars 1923.

Cancer expérimental du goudron (en collaboration avec G. Roussy et Peyre). *Congrès du Cancer.* Strasbourg, juillet 1923.

Le cancer expérimental du goudron chez le lapin. Sur quelques modifications du stroma conjonctif (en collaboration avec G. Roussy et Peyre). *Association française pour l'étude du Cancer,* mars 1924.

Les greffes dans le cancer expérimental du goudron chez la souris (en collaboration avec G. Roussy et Peyre). *Association française pour l'étude du Cancer,* juillet 1924.

Influence des facteurs d'irritation locale dans le cancer du goudron chez la souris (en collaboration avec G. Roussy et Peyre). *Association française pour l'étude du Cancer,* juillet 1924.

Étude expérimentale du cancer du goudron chez le lapin (en collaboration avec Simard). *Société Anatomique,* juillet 1925.

Guérison spontanée des tumeurs du goudron chez le lapin. *Association française pour l'étude du cancer,* janvier 1927.

La méthode de badigeonnage au goudron chez la souris constitue, à l'heure actuelle, le procédé de choix de production

expérimentale du cancer, aussi bien par la simplicité de sa technique, la constance de ses résultats, que par la facilité d'étudier et de suivre des lésions cutanées.

Le début de nos expériences remonte au mois d'avril 1921 ; elles ont été poursuivies au laboratoire du Service du Cancer



Fig. 20. — *Souris n° 1132, au 110e jour. Application de goudron en traînée vertébrale.*
Papillomes cornés au niveau de la nuque et du dos, plaque kératosique lombaire.

de l'Hospice Paul Brousse, et à la Faculté de Médecine de Paris.

Nos recherches ont été orientées vers les trois problèmes suivants.

Le premier a trait à *l'influence du facteur terrain* dans le développement des tumeurs ;

Le second est relatif au *mode de réaction de défense locale* de l'organisme vis-à-vis du cancer ;

Le troisième se rapporte à l'*histogenèse du cancer du goudron*

et en particulier de certaines tumeurs de structure complexe, à la fois épithéliale et conjonctive : les *épithélio-sarcomes*.

I

LE ROLE DU FACTEUR TERRAIN DANS LA PRODUCTION EXPÉRIMENTALE DU CANCER

Un premier fait d'ordre général se dégage de nos expériences.



Fig. 21. — *Souris* n° 277. *Application de goudron en traînée, de la nuque à la queue.*
Petit papillome développé dans la region dorsale supérieure, dont le prélèvement a été fait au 108e jour : *a*, revêtement cutané complètement dépourvu de follicules pileux (alopécie due au goudron); — *b*, papillome exubérant : hyperplasie du derme et de l'épiderme, pas de rupture de la basale.

Il a trait au rôle du facteur terrain dans la production expérimentale du cancer par le goudron.

Une même cause (ici le goudron), agissant dans des conditions identiques, ne provoque pas chez tous les animaux les mêmes effets, dans le même temps. Dans l'une de nos séries d'animaux,

certaines souris présentent des tumeurs malignes (30 p. 100), d'autres des tumeurs bénignes (30 p. 100); d'autres des tumeurs qui ont regressé et disparu (10 p. 100); d'autres enfin ont paru complètement réfractaires à tout processus néoplasique (10 p. 100) quoique les conditions de l'expérience aient été exactement les mêmes. Ces différences ont été observées sur des souris d'un même



Fig. 22. — *Souris n° 280, au 240ᵉ jour. Application de goudron en traînée vertébrale.* Dans la région dorsale, deux masses cornées reposant sur une base indurée, adhérente aux plans profonds. Plus bas, ulcération lombaire avec bourrelet périphérique induré et fixé aux tissus sous-jacents. On a ici un exemple de tumeur à début multiple. L'examen histologique a montré qu'il s'agissait d'épithélioma.

élevage, de même âge, souvent de même portée, vivant dans la même cage, et qui toutes ont été badigeonnées avec la même solution de goudron.

Ces résultats mettent donc en valeur la différence assez importante qui existe dans l'état de réceptivité des animaux d'une même espèce et l'importance du rôle joué par le facteur terrain.

Ils montrent qu'il existe dans la production expérimentale du cancer, comme pour le cancer par greffes, une immunité naturelle propre à certains individus. Si l'étude de l'immunité anticancéreuse, immunité naturelle ou artificielle à l'égard des greffes, est aujourd'hui bien connue, depuis les travaux d'Ehrlich

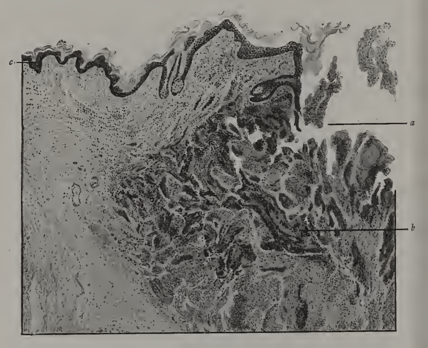


Fig. 23. — *Souris n° 229. Applications de goudron sur la nuque. Aspect des lésions au 179e jour.*

Épithélioma malpighien ulcéré : *a*, ulcération superficielle; — *b*, boyaux néoplasiques infiltrant profondément le derme; — *c*, épithélium normal.

et Bashford, il n'est pas de même pour le cancer provoqué expérimentalement; les auteurs ont peu insisté jusqu'ici sur ces faits qui cependant ressortent très nettement de nos recherches personnelles.

On sait toutefois que le cancer provoqué comme celui du goudron réalise des conditions biologiques très différentes de celles du cancer greffé. Fibiger, en effet, a montré qu'une souris porteuse d'un greffon cancéreux n'était nullement immunisée contre le cancer du goudron, et inversement qu'une souris

atteinte d'un cancer du goudron pouvait faire spontanément une tumeur mammaire. Mais c'est tout ce que l'on sait jusqu'ici et la question de l'immunité anti-cancéreuse provoquée reste entièrement posée.

En outre, nos expériences mettent également en valeur la pré-

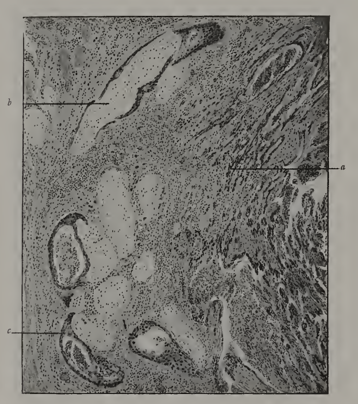


Fig. 24. — *Souris* n° 229. *Infiltration épithéliomateuse profonde au-dessous de l'ulcération.*

Envahissement des gaines lymphatiques périnerveuses : *a*, boyaux néoplasiques infiltrant le derme; — *b*, tronc nerveux engainé de cellules cancéreuses; — *c*, tronc lymphatique périnerveux gorgé de cellules néoplasiques.

disposition de certains animaux à faire des tumeurs bénignes et d'autres à faire du cancer; il y a donc là des différences notables dans la gamme des réactions néoplasiques.

Pourquoi certains sujets ou certains animaux font-ils plus facilement des tumeurs bénignes, d'autres des tumeurs malignes?

Les premières sont-elles des stades prémonitoires des secondes?

A ce propos, il y a lieu également de souligner le fait suivant difficile à expliquer!

Quand, après badigeonnage au goudron, des souris présentent des tumeurs multiples, celles-ci se transforment le plus souvent en cancer (14 tumeurs malignes pour 5 bénignes sur 19 cas de tumeurs dans la série C à début multicentrique). Quand, au contraire, le début de la néoplasie est unique, ce sont les tumeurs bénignes qui sont les plus fréquentes (11 tumeurs pour 9 malignes sur 20 cas dans la même série).

Pour ce qui a trait au sexe ou à l'âge, nous n'avons pu constater jusqu'ici de différence dans l'apparition des lésions. L'état physiologique de gestation ou de lactation au contraire nous a paru, dans un cas tout au moins, provoquer la régression de papillomes macroscopiquement bénins, mais nous ne tirerons aucune conclusion d'un fait isolé.

De ces recherches il ressort dès maintenant que si des causes très diverses peuvent produire du cancer, les mêmes causes agissant dans les mêmes conditions n'en provoquent pas toujours. Ceci souligne encore une fois l'importance du rôle joué par « le facteur terrain » dans le cancer provoqué expérimentalement.

Influence des facteurs d'irritation locale et du siège de l'application dans le cancer du goudron chez la souris (en collaboration avec G. Roussy et E. Peyre). *Association française pour l'étude du Cancer*, juillet 1924.

I. *Influence des scarifications.* — On sait que M. Deelman, au cours d'une intéressante série de recherches, a montré qu'il était possible de raccourcir notablement le temps nécessaire à l'apparition du cancer du goudron, en procédant à des scarifications à l'endroit même des badigeonnages. Le but est d'établir un contact intime entre la cellule épithéliale et la substance goudronneuse, et les expériences, réparties sur plusieurs séries d'animaux, ont amené cet auteur aux conclusions suivantes :

a) Grâce à cette pratique, les tumeurs apparaissent non plus au bout de plusieurs mois, mais après quelques semaines.

b) Les scarifications ne sont utiles qu'au début de l'application du goudron, et il est inutile de répéter ce traumatisme jusqu'à production de tumeurs.

c) Cet auteur pense enfin que certains animaux, comme le rat ou le lapin, ne font pas de cancer par le goudron en raison de



Fig. 25. — *Souris* n° 229. — *Métastase pulmonaire entourée d'une réaction inflammatoire au niveau des alvéoles.*

a, alvéoles pulmonaires avec œdème et polynucléaires; — *b*, boyaux épithéliaux du type malpighien, ébauchant des globes cornés.

l'épaisseur de la couche cornée de la peau (exception faite pour l'oreille). Les scarifications, en permettant au goudron de franchir cette barrière protectrice, aideraient à déclencher des cancers chez ces animaux jusqu'à présent réfractaires.

Les recherches que nous avons poursuivies suivant la tech-

nique de Deelman ne nous ont pas donné de résultats conformes aux siens.

A. — Dans une première série de 45 souris, trois séances de scarifications ont été pratiquées, au moment des badigeonnages : une première scarification accompagnant le premier badigeonnage, une deuxième avec le quatrième ou cinquième



Fig. 26. — *Souris n° 1450. Irradiations avec plaque de radium non filtré, durée totale 1 h. 10.*

Applications de goudron sur l'ulcération produite. Ulcération infiltrée (histologiquement épithélioma) au 208e jour des irradiations et au 167e jour des badigeonnages.

badigeonnage, la dernière effectuée le 25e jour environ après le début de l'application. Les scarifications ont consisté en quatre ou cinq traits de vaccinostyle. Les badigeonnages ont été pratiqués avec un goudron français dont nous avons fait faire l'analyse chimique et qui est très pauvre en arsenic.

Les résultats de ce premier lot sont les suivants :

4 souris survivantes au 250e jour, indemnes de toute tumeur.

41 mortes sans lésion du 28e au 178e jour.

15 souris té moins ont subi parallèlement les badigeonnages avec le même goudron sans scarification : 7 sont mortes alopéciques et 8 survivent dont les lésions sont réparties ainsi :

1 ulcération infiltrée (épithélioma vérifié histologiquement);

7 alopécies simples.

B. — Dans une deuxième série, les scarifications sont prati-



Fig. 27. — *Souris* n° 1493, *témoin (série radium)*.
Badigeonnage au goudron, sans application de radium, au 240e jour.
Papillome de la région sacrée.

quées par raclage au vaccinostyle jusqu'à apparition de sérosité. Elles sont régulièrement espacées de 8 jours en 8 jours et répétées à quatre reprises. Là encore les résultats ont été négatifs. Parmi les 45 souris ainsi traitées, 27 sont mortes du 12e au 140e jour; 18 survivent (170e jour), ne présentant que de l'alopécie simple.

Parmi les 15 souris témoins observées comparativement, 10 sont mortes du 7e au 106e jour, 5 survivent au 170e jour avec une simple alopécie sans tumeur.

Nous avons utilisé pour le deuxième groupe du goudron qui nous a été aimablement envoyé d'Amsterdam par M. Deelman lui-même.

On voit ainsi que, quel que soit le mode de scarification utilisé, sur deux séries de 45 animaux, nous n'avons obtenu au 250ᵉ jour aucune tumeur, et nous n'avons donc pu raccourcir le délai d'apparition des tumeurs. Bien plus, c'est parmi les 30 souris témoins, exemptes par conséquent de traumatisme adjuvant à l'application de goudron, que nous trouvons la seule ulcération infiltrée dans laquelle l'examen histologique nous a montré une prolifération épithéliomateuse malpighienne à globes cornés avec boyaux néoplasiques infiltrant le derme.

II. — *Influence de l'irritation produite par des applications de radium précédant le badigeonnage du goudron.* — Nous avons cherché par ailleurs quels étaient les effets du rayonnement du radium comme facteur d'irritation précédant et accompagnant le badigeonnage au goudron.

Ces expériences, faites avec la collaboration de Mme Simone Laborde, ont été conduites de la façon suivante :

10 souris reçoivent au niveau de la région sacrée trois applications pratiquées avec un appareil émaillé plat, de 4 centimètres carrés, contenant 16 milligrammes de radium-élément sans filtre. Durée totale d'application : 1 h. 10.

Première application, le 2 décembre, pendant 10′.

Deuxième application, le 2 janvier, pendant 30′.

Troisième application, le 22 mars, pendant 30′.

10 souris reçoivent au niveau de la région sacrée trois applications de la même plaque avec, cette fois, filtre de 0,2 millimètre. Al.

Première application, le 11 décembre, pendant 45′.

Deuxième application, le 27 décembre, pendant 60′.

Troisième application, le 20 mars, pendant 60′.

Durée totale : 2 h. 45′.

Le badigeonnage au goudron a été commencé dès l'apparition des ulcérations provoquées par l'application de radium, c'est-à-dire au bout de 10 jours environ.

Dans ces deux séries, les badigeonnages de goudron, répétés tous les trois jours, furent commencés le 13 janvier et suspendus le 31 mai (140ᵉ jour). Notons seulement une interruption de 10 jours, du 20 au 30 mars, car le goudron paraissait cicatriser

l'ulcération provoquée par les premières applications de radium.

40 souris témoins sont badigeonnées parallèlement sans irradiation.

Les résultats sont les suivants :

1° *Pour les souris irradiées sans filtre :*

Deux tumeurs infiltrées à leur base sont apparues au 208e jour après le début des irradiations (c'est-à-dire au 167e jour après le début des badigeonnages).

Une ulcération simple tardivement apparue au 170e jour se cicatrise au bout de 15 jours, sans laisser d'autres traces qu'un aspect kératosique banal.

2° *Pour les souris irradiées avec filtre d'Al.* les résultats sont absolument négatifs.

3° *Enfin les sujets témoins*, simplement badigeonnés au goudron, ont présenté au 240e jour, pour deux d'entre eux, un petit papillome non infiltré apparu au 180e jour, pour les autres une simple alopécie transitoire ou durable.

III. — *Influence du siège du badigeonnage sur l'éclosion des tumeurs.* — Au cours de nos recherches, nous avons pratiqué à plusieurs reprises, à côté des applications punctiformes, des badigeonnages en traînée vertébrale. Nous avons été frappés par ce fait que les tumeurs apparaissaient avec une électivité remarquable dans la région intercapsulaire; en outre, dans les cas où se produisaient des tumeurs multiples, le long de la traînée goudronnée, les premières lésions naissaient au niveau de la nuque, et se montraient presque toujours plus volumineuses macroscopiquement, ou plus malignes histologiquement que celles de la région sacrée. Y a-t-il donc un siège de prédilection où l'action du goudron est plus spécialement cancérisante?

Nous avons cherché à éclaircir ce point en procédant méthodiquement de la façon suivante :

1° *Une première série* d'animaux badigeonnés en traînée vertébrale nous a montré :

que la région scapulaire est souvent la seule région qui présente des ulcérations ou des tumeurs.

que les premières et les plus volumineuses tumeurs apparaissent toujours dans la région interscapulaire ; plus tard seulement des lésions moins importantes apparaissent dans la région lombo-sacrée.

Dans une deuxième série, les badigeonnages sont effectués sur deux points, l'un interscapulaire et l'autre lombo-sacré. Ici, l'électivité de la localisation interscapulaire est très nette;

3° *Enfin dans une troisième série*, les badigeonnages ont été pratiqués uniquement sur la région lombo-sacrée et sur 120 souris, une seule tumeur infiltrée est observée.

Pour expliquer ce fait, nous pensons pouvoir invoquer l'influence locale du facteur terrain et supposer que les diverses régions de la peau d'une même souris ne sont pas également aptes à produire du cancer malpighien.

En présence des résultats contradictoires obtenus par Deelman et par nous-mêmes, sur le rôle des scarifications dans l'éclosion du cancer, nous avons, dès le mois d'octobre 1923, repris une deuxième série d'expériences de contrôle.

I. *Influence de l'action du radium.* — 30 souris reçoivent au début du mois d'octobre, une application de radium non filtré (une demi-heure avec l'appareil plat de 16 mmg. de Ra élément, abrité par un écran de plomb percé en son centre d'un orifice de 1 cm. de diamètre), puis une seconde application identique un mois après, et enfin une troisième au cours du mois de décembre. Le badigeonnage est commencé 15 jours après la première application de Ra, et continué dans les mêmes conditions que ci-dessus, trois fois par semaine pendant 110 jours.

5 souris meurent dans les 50 premiers jours.

Pour les 25 souris vivantes, les résultats sont les suivants :

Au 130e jour, on note l'apparition de la première tumeur.
— 170e — on note l'apparition de deux nouvelles tumeurs.
— 210e — on note l'apparition d'une nouvelle tumeur.
Soit au total : 4 cancers.

Ceci donne, comme pourcentage de cancer par rapport aux tumeurs bénignes et aux cas négatifs :

4 tumeurs infiltrées, soit	16 p. 100
4 tumeurs bénignes, soit.	16 —
17 cas négatifs, soit	68 —

Cette deuxième série d'expériences ne vient donc pas confirmer nos premiers résultats; elle montre que l'irritation produite par le radium filtré ou non filtré donne des résultats

contradictoires, suivant les séries d'animaux mises en expériences, et ne semble pas, par conséquent, jouer un rôle constant dans l'éclosion du cancer du goudron chez la souris.

II. *Influence des scarifications.* — Une série de 45 souris est divisée en deux lots. Un premier lot de 30 souris est destiné à être scarifié au cours du badigeonnage; un deuxième lot de 15 souris sert de témoin.

Le premier lot reçoit une fois par semaine, à neuf reprises successives, des scarifications sur la région interscapulaire. L'application du goudron est faite, à ce niveau, trois fois par semaine, pendant 110 jours, puis interrompue à ce moment.

4 souris meurent au début des applications : pour les 26 souris vivantes, voici les résultats obtenus :

Au 130e jour, on note. .	5 tumeurs malignes.
— 170e —	4 nouvelles tumeurs, soit 9 au total.
— 210e —	Pas de nouvelles tumeurs malignes.

Le pourcentage des tumeurs malignes par rapport aux bénignes et aux cas négatifs se présente comme suit :

9 tumeurs malignes, soit	34,6	p. 100
4 tumeurs bénignes, soit	15,3	—
13 cas négatifs, soit	50	—

Au contraire, chez les 15 souris témoins, on note :

Au 110e jour	1 tumeur maligne.
— 130e —	2 tumeurs malignes.
— 170e —	5 —
— 210e —	4 —

Le pourcentage chez ces souris témoins s'établit de la façon suivante, en éliminant 3 animaux morts au début de l'expérience :

4 tumeurs infiltrées, soit	33,3	p. 100
4 lésions papillaires bénignes soit.	33,3	—
4 cas négatifs, soit.	33,3	—

En termes de conclusions, cette deuxième série d'expériences, comme la première, nous a conduits à des résultats différents de ceux obtenus par Deelman. Ils montrent qu'il est difficile, à l'heure actuelle, d'affirmer que les traumatismes divers, en particulier les scarifications, jouent un rôle activant dans l'éclosion du cancer expérimental du goudron chez la souris.

Nos résultats sont, par contre, conformes à ceux de Daels et de Derom qui ont publié récemmment des faits qui viennent à l'appui de nos conclusions en montrant que des traumatismes divers : piqûres, brûlures, passage de fils sous la peau, n'activaient en rien la cancérisation, et que ces lésions semblaient même dans quelques cas exercer une action empêchante.

II

LES RÉACTIONS DE DÉFENSE LOCALE DE L'ORGANISME VIS-A-VIS DU CANCER

L'organisme d'un être vivant réagit à l'envahissement tumoral. C'est là une notion bien connue en cancérologie, mais dont l'importance du point de vue thérapeutique commence à peine à se dégager.

Nous avons eu l'occasion de souligner la valeur que prenait l'observation attentive des réactions de défense efficace de l'organisme, tant générales que locales, ou celle des phénomènes de déficience au cours du traitement des cancers par les rayons X ou le radium. Nous étions donc tout naturellement portés à rechercher si, chez la souris blanche soumise à l'action du goudron, on pouvait déceler des modifications réactionnelles analogues, tout au moins locales, cet animal se prêtant mal à l'étude des réactions générales.

Les réactions défensives locales de l'organisme vis-à-vis des tumeurs en pathologie humaine ont été particulièrement mises en lumière par Dominici et Rubens Duval. Elles consistent principalement en réactions scléreuses et réactions cellulaires, polynucléaires ou mononucléaires, sans en excepter toutes les formes de macrophagie.

Nous pensons avoir trouvé dans les exemples suivants des faits comparables dont voici la description :

1° *Réaction à type métaplasique du tissu conjonctif.* — Une de nos souris présente une tumeur volumineuse assez riche en globes cornés, tumeur maligne en raison de son degré d'envahissement profond. Sous cette tumeur, et la séparant partiellement



Fig. 28. — *Souris* n° 249, *au 215e jour.*

Réaction défensive fibroblastique au-dessous d'un épithélioma du goudron : *a*, revêtement malpighien normal; *b*, boyaux néoplasiques infiltrant le derme; *c*, barrière fibroblastique épaisse et serrée, formée par métaplasie progressive du tissu adipeux sous-jacent; *d*, tissu conjonctivo-graisseux en réaction inflammatoire avec infiltrat de cellules libres; *e*, masses musculaires; *f*, globe corné en voie de résorption, représentant un boyau épithéliomateux ayant pénétré profondément; il est entouré par une réaction à la fois fibreuse et cellulaire, visible sur le dessin; à cette réaction s'ajoutaient des cellules géantes macrophagiques de corps étrangers qu'on ne distingue pas ici.

mais d'une façon nette du tissu sous-jacent, on voit une barrière épaisse et serrée de fibroblastes. Ceux-ci tirent nettement leur origine du tissu adipeux plus profond dont les éléments cellulaires métaplasiés s'ordonnent pour opposer un obstacle à l'extension de la tumeur. L'interprétation que nous donnons de cette image histologique est encore renforcée par le fait suivant : au-dessous de la bande fibroblastique néoformée, on trouve dans l'hypoderme un amas corné sans cellules vivantes, entouré d'une réaction macrophagique giganto-cellulaire. Il y a donc là une signature du rôle défensif du stroma conjonctivo-vasculaire, qui non seulement essaye d'enrayer la progression du néoplasme en profondeur, mais encore concourt à la résorption des masses épithéliomateuses qui avaient déjà pénétré dans l'hypoderme.

Cette réaction de défense paraît évidemment insuffisante, mais sa présence n'en est pas moins intéressante quant à la superposition exacte qu'on en peut faire avec la réaction fibroblastique et scléreuse constatée dans le cancer humain.

2° *Réaction à type de polynucléaires.* — Il est fréquent de rencontrer au niveau de la base des tumeurs du goudron une infiltration inflammatoire à polynucléaires; nous l'avons déjà signalée tout au début de l'application du goudron. Mais plus tard, quand la tumeur est constituée, cette réaction prend un caractère plus intense et ses effets sont particulièrement importants.

La distribution topographique des polynucléaires rappelle la disposition de la barrière fibroblastique signalée plus haut. Ils forment une bande soulignant la tumeur et l'isolant du tissu sous-jacent. Tel est le premier fait dont l'interprétation peut rester douteuse et que nous discuterons ci-après.

Dans quelques cas, nous avons pu remarquer que lors du prélèvement de fragments de tumeurs macroscopiquement importantes, toute la partie centrale de la masse néoplasique s'éliminait sans qu'il soit possible de la maintenir en place. L'examen histologique montre alors qu'il n'existe plus trace de tumeur, mais seulement une ulcération à bords surélevés dont le fond est tapissé par une lame de pus. Il y a là, à notre avis, une véritable élimination spontanée. Il faut remarquer cependant que toute efficace que soit parfois cette élimination, elle n'est pas toujours suffisante, comme le prouvent certains cas où une moitié seulement de la tumeur a été séparée du tissu conjonctif

sous-jacent, alors que l'autre moitié est restée absolument adhérente.

La présence de ces nappes purulentes pourrait être interprétée comme une simple réaction inflammatoire secondaire à une ulcération. Nous ne pensons pas qu'il en soit ainsi, car nous



Fig. 29. — *Souris* n° 294, *au 215° jour.*

Réaction défensive à type de polynucléaires, dans un cas d'épithélioma spino-cellulaire du goudron. La partie droite de la figure montre la zone épithéliomateuse encore en place; à gauche, au contraire, une moitié de la tumeur a été éliminée. — *a*, zone épithéliomateuse avec boyaux malpighiens à globes cornés; *b*, couche conjonctive infiltrée de polynucléaires; *c*. zone purulente ayant isolé la tumeur des plans sous-jacents; *d*, zone conjonctive sous-jacente à la tumeur éliminée; réaction inflammatoire aiguë à polynucléaires; *e*, tissu conjonctivo-musculaire intact.

avons souvent observé de larges fissures épithéliales où des ulcérations plus ou moins vastes se montraient indemnes de toute réaction suppurée.

En résumé, on retrouve chez la souris blanche porteuse de tumeurs au goudron, des réactions de défense locale de l'organisme en tous points comparables à celles que l'on connaît chez

l'homme. Ce fait de biologie générale présente, du point de vue expérimental, un intérêt capital, puisqu'il nous mettra en mesure d'étudier sur l'animal les modalités diverses, actions favorables ou défavorables créées par des processus thérapeutiques variables. On peut en tirer enfin cette conclusion d'ordre pratique : s'il y a lieu d'étudier le cancer lui-même, tant humain qu'expérimental, il est aussi important de chercher à connaître les réactions locales de l'organisme qui accompagnent le développement d'une tumeur et concourent parfois à limiter son extension.

LES GREFFES DANS LE CANCER EXPÉRIMENTAL DU GOUDRON CHEZ LA SOURIS

Les résultats obtenus chez la souris par les greffes en série de tumeurs spontanées ont été considérés comme un test important pour permettre d'apprécier la malignité d'une tumeur. Aussi, dès la découverte du cancer expérimental par le goudron, les tentatives de greffes ont-elles été appliquées à cette variété de tumeurs artificiellement provoquées.

Yamaghiwa et Itchikawa ont obtenu quelques résultats positifs chez le lapin, soit en pratiquant l'inclusion de fragments de tumeurs dans le cerveau, soit par contact direct d'une oreille sur l'autre.

Fibiger et Bang ont réussi également la transplantation de tumeurs du goudron. La greffe dans certains cas a pu être pratiquée en série à plusieurs générations de souris.

Murray a tenté d'élargir la portée de ces expériences, en pratiquant des homo-greffes. La prise ou la résorption du greffon sur l'animal porteur d'une tumeur traduirait, pour lui, la malignité ou la bénignité d'un néoplasme.

Les expériences que nous avons poursuivies ont abouti à des résultats un peu différents de ceux des auteurs précités.

Parmi les 21 tumeurs qui ont servi à nos tentatives de greffes, nous n'en retiendrons que 17, dont les caractères macroscopiques et histologiques ont permis d'affirmer la nature cancéreuse.

Il s'agissait, dans tous les cas, d'épithéliomas caractéristiques du goudron, à surface exulcérée ou cornée, reposant sur une base nettement infiltrée, ayant souvent déterminé des métastases

ganglionnaires ou viscérales. Du point de vue histologique, les tumeurs présentaient l'aspect des épithéliomas malpighiens spino-cellulaires avec globes cornés.

Le fragment destiné à servir de greffon a été choisi de préférence à la partie profonde et à la périphérie de la tumeur, de

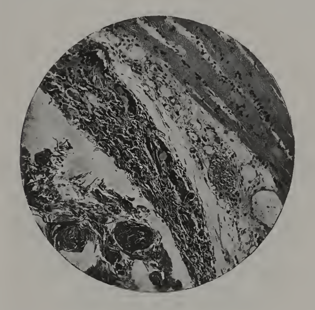


Fig. 30. — *Un greffon négatif au 30e jour, montrant la résorption des éléments cornés et la réaction macrophagique périphérique à type de cellules géantes de corps étrangers.* Gross. : 145.

façon à éviter autant que possible les régions nécrotiques, et l'infection de surface.

L'inclusion du greffon à l'animal neuf a été pratiquée immédiatement après le prélèvement et le greffon a été introduit, soit en entier, soit, après broyage, en émulsion dans de l'eau physiologique simple ou légèrement additionnée d'éther.

Les résultats de ces expériences ont abouti dans 16 *cas* à un échec complet de la greffe, et dans 1 *cas*, à un résultat positif.

Dans les cas négatifs, on note quelques jours après l'introduction du greffon, l'apparition d'un petit nodule qui augmente progessivement de volume, pour atteindre celui d'un petit pois. Ce nodule, habituellement libre dans la région sous-cutanée,

adhère quelquefois à la peau, mais il n'est jamais fixé en profondeur. A partir du 10e ou du 15e jour, il diminue de volume, puis disparaît complètement. D'autres fois, la réaction nodulaire se ramollit et s'élimine au dehors, sous la forme d'une substance crémeuse blanc-grisâtre. D'autres fois enfin, le siège de la greffe ne présente pendant les premiers jours qu'une très légère induration, qui disparaît très rapidement.



Fig. 31. — *Épithélioma malpighien du goudron chez la souris.*
Fragment prélevé au moment de pratiquer la greffe de la tumeur. Gross. : 75.

L'examen histologique pratiqué au cours de l'évolution de ces greffons a révélé les faits suivants :

Au *6e jour*, les masses malpighiennes sont abondamment cornées et entourées par une réaction inflammatoire à polynucléaires.

Au *15e jour*, on note quelques cellules malpighiennes encore intactes, des masses cornées en voie de nécrose, et une réaction fibroblastique serrée à leur voisinage.

Au *30e jour*, les greffons ne sont plus représentés que par des

débris cornés ou quelques fragments de poils inclus accidentellement; ces débris sont soumis à une digestion macrophagique par de nombreuses cellules géantes de corps étrangers, et le tissu conjonctif de l'hôte forme, à la périphérie du siège du greffon, une coque fibroblastique serrée.

Dans le cas positif, il s'agissait d'un épithélioma malpighien à évolution cornée très abondante, présentant peu de mitoses et

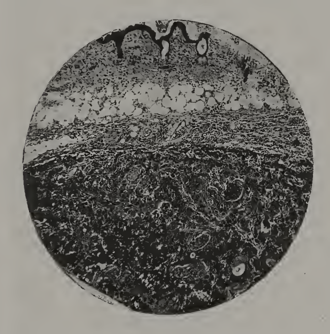


Fig. 32. — *Greffe positive obtenue au bout de 4 mois, en partant de la tumeur représentée dans la figure précédente.* Gross. : 75.

n'ayant pas donné de métastases. Sur 7 souris neuves greffées, une seule présenta, au bout de 4 mois, une tumeur qui s'ulcéra rapidement et dont l'examen histologique montra la parenté morphologique avec la tumeur primitive, à quelque différence près.

Nous avons alors tenté, sur 3 souris neuves, un deuxième passage qui fut complètement négatif.

Nos expériences de greffes de cancers du goudron chez la souris nous ont donc donné un très faible pourcentage de résultats positifs (1 sur 16).

Si on cherche, dans les conditions d'expérience où nous nous sommes placés, à analyser les raisons de ces résultats, on peut envisager les différentes hypothèses suivantes :

L'âge de la tumeur. — On sait qu'au cours du badigeonnage au goudron, le cancer apparaît habituellement du 90e au 120e jour, pour se développer ensuite progressivement. Or, dans nos expériences, le prélèvement du fragment à greffer à été fait entre un minimum de 140 et un maximum de 345 jours, et le seul cas positif est précisément celui qui correspond au temps minimum de 140 jours.

Les caractères de plus ou moins grande malignité des tumeurs ont-ils une influence sur la prise du greffon?

Ces caractères peuvent être tirés de la présence des métastases et des signes cytologiques. Or, chez nos animaux nous relevons :

5 tumeurs qui avaient provoqué des métastases pulmonaires, ganglionnaires et même cardiaque (1 cas).

4 tumeurs dans lesquelles l'examen histologique montra une activité mitotique prononcée, un envahissement destructif plus ou moins marqué, sans réaction de défense appréciable de la part des tissus envahis.

7 tumeurs enfin, dans lesquelles la maturation cornée était particulièrement intense et les mitoses rares. Parmi ces 7 tumeurs, 2 étaient limitées, dans leur partie profonde, par une barrière fibroblastique épaisse résultant de la métaplasie du tissu graisseux hypodermique; 3 étaient le siège d'une infiltration intense à polynucléaires affectant par places les caractères de la suppuration et détruisant partiellement les cellules néoplasiques; 2 enfin ne présentaient qu'une réaction mastocytaire banale, constante chez la souris badigeonnée.

L'infection doit sans doute être prise en considération pour expliquer la fréquence des greffes négatives dans le cancer du goudron. Il s'agit là, en effet, de tumeurs de surface, presque toujours ulcérées, riches en microbes de toutes sortes et renfermant même souvent du pus.

Toutefois, le rôle de l'infection ne nous paraît pas suffisant pour expliquer toujours les échecs des greffes, et ceci pour les raisons suivantes :

a) si la présence de microbes et l'infection, au sens bactériologique du mot, est fréquente dans les tumeurs du goudron, l'infection au sens histologique est rare, et la suppuration avec

présence de polynucléaires est exceptionnelle (3 cas), même dans des tumeurs largement fissurées.

b) l'étude microscopique, pratiquée aux différents stades de l'évolution du greffon, montre bien le mode de résorption des éléments néoplasiques, et il est exceptionnel que l'on assiste à des réactions du type suppuré.

Aussi, nous pensons que l'infection n'intervient souvent que comme un facteur accessoire et de second plan pour entraver la prise de la greffe.

Nos recherches montrent que les greffes de cancer du goudron chez la souris sont beaucoup plus difficiles que les greffes de cancer spontané chez le même animal. Il est logique d'admettre que cette différence tient en partie aux propriétés des cellules cancéreuses elles-mêmes, qui ne sont pas identiques dans les différentes variétés de cancer cutanés ou viscéraux.

Cette notion a son importance du point de vue de la pathologie générale des tumeurs; elle conduit à faire quelques réserves sur la valeur du test biologique tiré des résultats des greffes dans l'appréciation de la nature bénigne ou maligne d'une tumeur.

SUR QUELQUES MODIFICATIONS DU STROMA CONJONCTIF DANS LE CANCER EXPÉRIMENTAL DU GOUDRON CHEZ LE LAPIN

Au cours de nos recherches, nous avons été frappés par un fait dont l'étude des biopsies en série nous a permis de poursuivre l'analyse : des tumeurs épithéliales présentant les caractères histologiques indiscutables du cancer sont susceptibles, soit après cessation du badigeonnage, soit même au cours des applications de goudron, de subir une régression spontanée et même d'aboutir à une disparition complète.

Il ressort de nos observations que les modifications du stroma conjonctif apparaissent avec une constance remarquable et suivant un type parallèle à l'évolution régressive ou proliférative des cellules tumorales : la régression des éléments tumoraux coïncide avec l'épaississement scléreux progressif du stroma; au contraire, lorsqu'il s'agit d'une tumeur en activité proliférative croissante, il n'existe dans le stroma envahi aucun signe de réaction scléreuse.

Dans un cas, nous avons pu suivre un phénomène inverse : La tumeur est restée longtemps bénigne et limitée en profondeur par une épaisse barrière scléreuse, puis celle-ci s'est dissociée en bandes conjonctives plus grêles et plus lâches, au

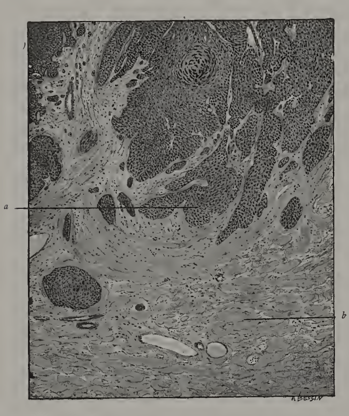


Fig. 33. — *Lapin n° 1761. Tumeur épithéliale à type de folliculome (a). Stroma (b) très dense et hyalin formant une épaisse barrière au-dessous de la tumeur.*

moment même où les cellules néoplasiques présentaient des signes d'activité proliférative.

Il semble donc possible de conclure de tels faits, qu'il existe une relation évidente entre l'accroissement néoplasique et la dissociation du stroma conjonctif d'une part, la régression tumorale et la densification du stroma d'autre part. Il nous est toutefois impossible à l'heure actuelle d'aller plus loin, et de chercher à

savoir si les modifications du stroma précèdent celles de la tumeur ou si, au contraire, c'est le phénomène inverse qui se passe.

Mais les quelques faits que nous venons de rapporter se ratta-



Fig. 34. — *Lapin* n° 1761. *La tumeur a pris macroscopiquement l'aspect de néoplasie maligne.*

Histologiquement les boyaux épithéliomateux (*a*) tendent à pénétrer le conjonctif par des multiples expansions. Le stroma interstitiel (*b*) a perdu toute densité, il se dissocie même à distance des groupes néoplasiques.

chent à des questions d'ordre théorique et pratique d'une plus vaste portée générale.

Si l'on veut en effet préciser le sens exact de nos observations, on aboutit à cette conclusion que le cancer est susceptible de guérir spontanément. Ce fait, admis par quelques auteurs, nié

par d'autres en ce qui concerne le cancer humain, semble trouver un appui dans nos observations.

Le lapin paraît être un animal tout particulièrement apte à réaliser la guérison spontanée de tumeurs histologiquement cancéreuses. On peut, il est vrai, objecter qu'il est difficile de conclure de l'animal à l'homme, mais il semble toujours que l'on puisse raisonner par analogie.

A plusieurs reprises, à propos des cancers du col de l'utérus, des cancers cutanés ou bucco-pharyngés et des cancers du sein, nous avons déjà insisté sur l'importance qui nous paraissait devoir être attachée à l'étude du stroma. Or, les faits constatés dans le cancer du goudron chez le lapin sont absolument comparables, à une légère différence près cependant : les réactions considérées, dans nos observations de cancer humain comme répondant à un stroma de type favorable, ressemblent aux réactions constatées chez le lapin au cours de la régression spontanée de ses tumeurs; et inversement ce que nous avons interprété sur les biopsies humaines, comme réactions de type défavorable, se rapproche des aspects histologiques rencontrés chez le lapin au cours du développement des tumeurs malignes à évolution rapide.

Cependant, nous n'avons pas encore vu personnellement de cancers humains guérir spontanément et totalement. On comprend tout l'intérêt qu'il y a à savoir qu'un animal comme le lapin chez qui il est facile de faire du cancer, peut fournir, non pas quelques stades du processus de guérison spontanée, comme il est possible d'en observer dans les cas de guérison partielle chez l'homme, mais bien ce processus dans son évolution complète.

GUÉRISON SPONTANÉE DES TUMEURS DU GOUDRON CHEZ LE LAPIN

Nous possédons un agent cancérigène incontestable avec le goudron : le lapin comme la souris nous prouvent qu'ils sont réceptifs à cette action : mais le lapin, surtout, guérit ses tumeurs d'une façon spontanée. On constate exceptionnellement, au bout de plus de 8 à 9 mois, des cancers pénétrants; quant aux métastases, nous n'en avons pas obtenu pour notre part. Est-ce à dire qu'il est impossible d'obtenir des cancers identiques à ceux de l'homme? Non, mais jusqu'à présent nous ne le pouvons pas à

volonté. Les ouvriers goudronneurs ne font pas tous les mêmes accidents d'irritation ni tous du cancer, parce qu'à côté du facteur commun, goudron, auquel ils sont soumis, viennent s'ajouter d'autres facteurs, que nous ignorons, mais que nous pouvons soupçonner être des facteurs de prédisposition individuelle. Chez nos lapins, il en est vraisemblablement de même; nous ne pouvons pas prévoir, en commençant les applications de goudron, quel animal fera du cancer à envahissement croissant et si même nous aurons un résultat positif.

Les facteurs de prédisposition individuelle dont nous pouvons à juste titre soupçonner l'existence peuvent se diviser en facteurs de prédisposition locale et facteurs de prédisposition générale.

La prédisposition générale constitue un problème très complexe qui a fait l'objet de recherches sérologiques, physiques, chimiques, cytologiques; mais les résultats obtenus n'ont apporté jusqu'à présent que des renseignements non spécifiques parmi lesquels il est bien difficile de faire la part de ce qui revient au cancer proprement dit en écartant ce qui ressortit à des complications secondaires contingentes.

Les facteurs locaux peuvent, par contre, être étudiés avec plus de précision. C'est la recherche des modifications tissulaires au point même où se développent les tumeurs. C'est à ce dernier point que nous nous sommes plus particulièrement attachés. C'est en un mot les rapports entre l'épithélioma et le tissu envahi dont nous avons cherché à analyser les détails. Nous avons déjà, avec le Pr G. Roussy, insisté sur l'importance de cette étude en matière de cancer humain. Nous pensons que la définition aussi complète que possible de ces rapports tissulaires et cellulaires pourrait peut-être constituer une base de classification des tumeurs, et la classification qui en résultera échappera au reproche si justifié que l'on fait aux classifications anatomo-pathologiques d'être basées uniquement sur la morphologie cellulaire. C'est au contraire sur les symptômes cliniques, macroscopiques et histologiques associés que nous nous appuierons en faisant intervenir à la fois la durée d'évolution, l'état général apparent du sujet, l'aspect de l'envahissement néoplasique, les figures microscopiques de réaction ou d'indifférence des tissus envahis.

Nous avons déjà à plusieurs reprises soutenu ces notions à l'appui de faits cliniques. Nous apportons ici des faits expérimentaux qui viennent confirmer nos précédents résultats, en

même temps qu'ils nous permettront de préciser la valeur du cancer expérimental du goudron chez le lapin. De là, nous pourrons conclure ce que l'on est en droit d'attendre de cette réalisation expérimentale, du point de vue biologique d'abord, pratique et surtout thérapeutique ensuite.

Nous avons mis (en février 1924) 12 lapins en expérience et



Fig. 35. — *150e jour. Figure de regression d'un nodule épithéliomateux, au voisinage du cartilage.*

Les cellules néoplasiques, en voie de dégénérescence, sont encerclées dans un anneau fibroblastique.

choisi à dessein 6 lapins noirs et 6 lapins blancs, car notre première idée était de rechercher les modifications de la mélanine; la pigmentation pouvait avoir une influence sur le développement des tumeurs. Les autres buts de notre investigation étaient : les rapports entre épithélium et conjonctif; et dans ce dernier tissu l'étude plus particulière des fibres élastiques.

Dans un essai de récapitulation, nous chercherons à dégager les points essentiels qui dans nos observations apportent aux hypothèses que nous défendons des arguments favorables.

Chaque lapin fut observé jour par jour, et toute manœuvre

ou toute constatation même apparemment négligeable fut consignée sur un protocole. Au fur et à mesure de l'apparition et du développement des tumeurs, chacune de celles-ci fut notée sur un schéma d'oreille et numérotée. Enfin pour chaque tumeur un graphique fut établi, sur lequel l'évolution de la néoformation était inscrite par reproduction aussi exacte que possible de sa

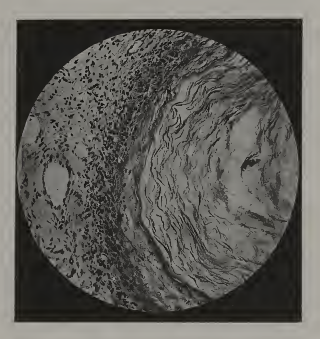


Fig. 36. — 75ᵉ *jour. Un lobule épithéliomateux en évolution cornée, entouré d'une couronne de polynucléaires éosinophiles.*

forme, de sa dimension, en grandeur naturelle, de sa hauteur, de son aspect superficiel. De plus, tout prélèvement biopsique fut repéré sur les schémas. Cette dernière précaution nous paraît indispensable, car lorsque les tumeurs ont atteint certaines dimensions, impressionnantes parfois (le volume d'une mandarine en certains cas), le fragment biopsique peut être prélevé en des points d'aspects macroscopiques très variables : or la comparaison de deux biopsies prises à quelques jours de distance aux deux pôles opposés d'une même tumeur ne peut en aucune façon être considérée comme représentant les étapes successives

de cellules biologiquement identiques. C'est ainsi qu'une tumeur peut très bien être active en un point, en régression ailleurs, sans que l'on puisse conclure à une évolution régressive de la tumeur dans son ensemble.

Chaque tumeur dont l'évolution paraissait digne d'intérêt a été suivie par biopsies en série pratiquées à intervalles aussi réguliers que possible; nos prélèvements ont été surtout dictés par l'évolution macroscopique et par la variété de renseignements que nous cherchions à obtenir. C'est ainsi que sur l'un de nos lapins, nous avons pendant un certain temps biopsié systématiquement les tumeurs dès que nous constations leur présence afin de voir s'il y avait une certaine constance de structure histologique dans des néoformations successives macroscopiquement semblables. Nous avons pu nous convaincre qu'il n'en est rien.

D'autre part, les biopsies en série d'une même tumeur nous permettent, dans une certaine mesure, de reconstituer les étapes du développement et les modifications subies par cette tumeur. C'est là un procédé cinématographique à clichés espacés, mais qu'il est difficile de multiplier au delà de certaines limites sous peine d'apporter un élément traumatique trop important dans l'évolution de la lésion étudiée.

Les badigeonnages au goudron ont été pratiqués sur le côté interne des deux oreilles de chaque lapin; ils furent répétés trois fois par semaine. Avant chaque application nouvelle la couche précédente de goudron était soigneusement enlevée à la pince, mais sans essai de dilution au xylol ou à la benzine. Le goudron a été utilisé pur, sans aucune modification chimique ou physique préalable.

Les animaux ont été pesés systématiquement tous les 8 jours; c'est la seule notation, bien fruste d'ailleurs, que nous ayons faite sur l'état général. Après un amaigrissement de 3 à 500 grammes durant les 15 premiers jours, tous nos animaux se sont maintenus aux environs de 2 500 à 3 000 grammes, et c'est seulement pendant les 48 heures qui précédaient leur mort que quelques-unes de nos bêtes ont présenté une rapide baisse de poids. Nous donnons simplement cette indication sur l'état général; notion bien insuffisante, nous le reconnaissons, mais nous n'avions ni le matériel ni le temps nécessaire pour mener de front : étude générale et étude locale.

Conclusions.

I. — *Influence du terrain.*

Influence de la robe. — Nous avons à dessein opéré sur un lot de 6 lapins blancs mis en comparaison avec un lot de 6 lapins noirs. D'une façon évidente, ces derniers se sont montrés beaucoup plus aptes à faire sous l'influence du goudron :

des tumeurs plus précoces,

des tumeurs plus nombreuses,

des tumeurs plus volumineuses.

Parmi nos lapins noirs, un seul est resté négatif et lorsqu'il a présenté des tumeurs, celles-ci furent petites, transitoires, guérissant spontanément d'une façon très rapide. Or ce lapin était de robe noire, mais avec une collerette blanche. Ce n'est peut-être qu'un cas particulier isolé, sans valeur. Nous le citons néanmoins à l'appui de cette première conclusion :

Le lapin noir produit plus facilement des tumeurs que le lapin blanc sous l'action du goudron.

Influence de l'état général. — L'état général des animaux, surtout pendant les 3 premières semaines du badigeonnage, est en relation avee la pousse des tumeurs.

Bon état : pousse abondante et rapide.

Mauvais état : pas de tumeurs, ou petites tumeurs transitoires. Notion importante sur laquelle ont déjà insisté les auteurs japonais.

II. — *Évolution générale des tumeurs.*

Date d'apparition : Les tumeurs peuvent apparaître depuis le 15e jour jusqu'aux derniers moments de l'animal, que le badigeonnage ait été interrompu ou continué. Il y a donc sur une même oreille de lapin de grandes variabilités réactionnelles vis-à-vis du goudron (le mot « réactionnelle » étant pris ici dans le sens de modification apportée par « l'action » du goudron). Le « terrain local » est donc important à considérer à côté du « terrain général ».

Quelle que soit leur date d'apparition, les tumeurs débutent toujours par une petite saillie ressemblant à une tête d'épingle; biopsées à ce moment, elles sont généralement en voie de prolifération, ainsi qu'en témoignent la majorité de nos premières

biopsies. Notons seulement que quelques néoformations sont différentes. Ainsi quelques saillies apparues sur un de nos lapins se sont révélées de simples fibromes sans réaction épithéliale.

Notons aussi, qu'au cours du badigeonnage, il en est ainsi que nous venons de le mentionner, mais après cessation des appli-

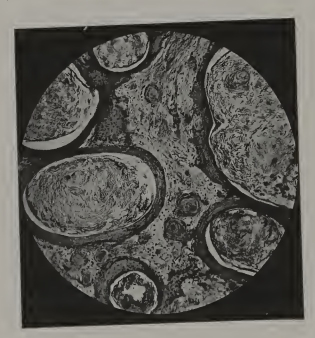


Fig. 37. — *Tumeur âgée de 28 jours, constituée déjà presqu'uniquement de lobules malpighiens en évolution cornée. Tissu conjonctif dense, riche en collagène.*

cations, la majorité des tumeurs naissantes sont des papillomes arborescents.

Enfin si les tumeurs apparaissent évidemment en majorité sur la face interne de l'oreille badigeonnée, il s'en produit cependant quelques-unes parfois très précoces sur la face externe, quoique celle-ci ne reçoive pas de goudron.

III. — *Évolution macroscopique des tumeurs.*

Discrètement saillantes au début, elles s'accroissent en hauteur et en largeur, leur base s'étale souvent dans des proportions énormes.

Cependant, au bout d'un temps variable, nous avons constaté une tendance remarquable à la pédiculisation progressive des tumeurs avec amincissement croissant du pédicule. Certaines deviennent de véritables battants de cloche spontanément détachables.

Les ganglions de la base de l'oreille ont été nettement perceptibles chez 4 animaux qui présentaient des tumeurs ulcérées. La biopsie de l'un de ces ganglions au bout de 10 mois ne nous a pas montré de métastase, mais une simple réaction inflammatoire.

Nous insistons sur le fait suivant : nombre de tumeurs disparaissent spontanément, même au cours du badigeonnage, après avoir évolué pendant des temps variables.

IV. — *Évolution histologique.*

Le cycle histologique que nous avons le plus souvent observé est le suivant :

Modification très importante de toute la structure de l'oreille, dès le 8e jour (après trois badigeonnages) :

A. — Hyperplasie malpighienne avec dédifférenciation pilosébacée.

B. — Hyperplasie conjonctive énorme avec infiltration inflammatoire. Fait important, cette modification épithélio-conjonctive est aussi marquée du côté externe que du côté interne.

C. — Prolifération épithéliale très précoce sous forme de pluie de cellules néoplasiques qui s'enfoncent dans le derme jusqu'au contact du cartilage. Il s'agit le plus souvent de cellules étoilées dont la nature épithéliale n'est parfois reconnaissable qu'en raison de leur liaison protoplasmique avec des groupes malpighiens indiscutables. La tendance de ces éléments néoformés à se grouper autour des capillaires, est manifeste.

Le tissu conjonctif du derme est à cette époque très spécial et son aspect semble accompagner toujours celui des cellules épithéliales sus-mentionnées. Il consiste en une dissociation apparente, due essentiellement à une raréfaction des fibres collagènes qui sont remplacées par une substance fondamentale amorphe, basophile ou métachromatique.

D. — Les cellules épithéliomateuses franchissent la barrière cartilagineuse, ce passage s'effectue toujours par les brèches vasculaires, et jamais nous n'avons constaté d'érosion destructive de

la lame cartilagineuse par les cellules néoplasiques. Bien au contraire, la néoformation chondroïde, soit par épaississement de la lame préexistante, soit par formation de massues sur les moignons sectionnés par les biopsies, est particulièrement intense.

E. — Au bout d'un laps de temps variable, suivant les animaux, et chez un même animal, suivant les tumeurs considérées, se produisent en parallèle :

1° saillie macroscopique plus prononcée de la tumeur,

2° modification morphologique des cellules épithéliomateuses,

3° transformation et hyperplasie conjonctive.

Les cellules épithéliomateuses étaient groupées au début en files descendant perpendiculairement au cartilage. Elles vont maintenant, surtout dans les amas profonds, manifester une tendance à l'enroulement malpighien.

Le tissu conjonctif augmente sa densité fibrillaire. Il encercle les îlots épithéliaux profonds.

Puis progressivement, de la profondeur vers la surface les masses épithéliales disparaissent, soit par atrophie, enserrées qu'elles sont dans une gangue collagène, soit par désintégration vacuolaire ou lyse, avec une nuée de polynucléaires éosinophiles autour d'elles.

On arrive peu à peu à des tumeurs souvent volumineuses, mais dont toute la partie centrale et le pédicule sont fibreux, indemnes de cellules néoplasiques; et seule la périphérie comporte une bande épithéliomateuse sans pouvoir de pénétration ou tout au moins sans pouvoir efficace.

Enfin nombre de tumeurs ainsi pédiculisées perdent la faculté de prolifération épithéliale, et l'on voit alors des redifférenciations pileuses et sébacées en bordure de masses papillomateuses souvent énormes.

Les tumeurs de l'oreille du lapin sous l'action du goudron apparaissent par quelques points de structure semblables à celles de l'homme dans la même région; mais elles sont douées d'une malignité moindre et d'une faculté de guérison spontanée manifeste.

Elles ne peuvent donc servir utilement à des essais thérapeutiques si l'on ne recherche pas des moyens de les rendre plus fréquemment malignes, c'est-à-dire douées d'une prolifération destructive sans tendance à la guérison spontanée.

Cependant elles nous apparaissent d'une utilité considérable

puisqu'elles nous permettent d'étudier les modes réactionnels du tissu conjonctif dont les modifications nous sont apparues, nettement, destinées à débarrasser l'organisme d'éléments indésirables.

Quelques points nous restent à signaler dans l'exposé de nos résultats :

1° La présence de polynucléaires à protoplasma éosinophile



Fig. 38. — *106ᵉ jour. Exemple de désintégration d'un lobule néoplasique.*
Encerclement par des fibroblastes et des fibres collagènes et aussi dissociation des cellules épithéliomateuses.

(que nous n'identifions pas avec les éosinophiles humains). Ces éléments sont constants, en quantité variable et à localisation élective autour des amas épithéliaux en désintégration. Nous ne pouvons à l'heure actuelle donner de leur rôle une interprétation précise.

2° La mélanine ne nous a pas paru jouer histologiquement un rôle quelconque. La seule constatation de tumeurs plus fréquentes chez les lapins noirs, a déjà été signalée plus haut.

Microscopiquement, la mélanine disparaît dès que la tumeur se forme; nous ne l'avons jamais rencontrée dans les masses néoplasiques.

3° Les fibres élastiques subissent également une raréfaction puis une disparition et ne nous ont paru jouer aucun rôle actif.

III

LA NATURE ET L'HISTOGENÈSE DES TUMEURS DITES : ÉPITHÉLIO-SARCOMES

L'examen histologique du cancer du goudron nous a fourni parfois, comme à d'autres auteurs, des tumeurs à structure complexe, des épithélio-sarcomes.

L'étude de ces tumeurs, dont nous avons rencontré 3 exemples chez la souris, et que nous avons pu comparer avec un cas humain, nous a incité à reprendre cette question des épithélio-sarcomes, sur la genèse desquels on est loin de s'entendre aujourd'hui.

Chez 3 souris, nous avons obtenu une tumeur à structure complexe, formée d'un épithélioma malpighien à globes cornés, associé à une prolifération donnant très exactement l'image d'un sarcome fuso-cellulaire, avec tourbillons entre-croisés de cellules allongées et avec lacunes sanguines.

Dans l'un de nos cas, l'épithélioma et le sarcome sont intimement mélangés, à ce point qu'il est impossible, dans les zones de transition, de différencier les cellules épithéliomateuses des cellules sarcomateuses. Mais en examinant les coupes attentivement, on trouve de quoi résoudre le problème. En effet, en certains points de ces tumeurs, on voit les cellules fusiformes s'organiser concentriquement autour d'un centre composé de cellules en voie de dégénérescence cornée. Dans le protoplasma des cellules apparaissent des grains d'éléidine, puis la kératine; un véritable globe épidermique est constitué. Les éléments composants, quoique morphologiquement d'aspect fusiforme, ont conservé biologiquement leurs propriétés évolutives épithé-

liales, puisqu'ils reproduisent des globes cornés au même titre que les cellules superficielles du corps muqueux de Malpighi.

L'étude des métastases, dans deux de nos cas, nous apporte un argument de plus en faveur de la thèse que nous soutenons. Alors que la tumeur cutanée présente une structure à type fuso-cellulaire pur, dans les noyaux métastasiques pulmonaires, l'aspect épithéliomateux malpighien est des plus évidents. Dans un troisième cas enfin, si les métastases pulmonaires présentaient le type malpighien à globes cornés, un noyau secondaire cardiaque était nettement fuso-cellulaire.

En dernière analyse, nous pensons qu'en s'attachant plus aux caractères évolutifs que morphologiques des éléments cellulaires d'une tumeur pour en identifier la nature, on doit interpréter de telles tumeurs comme des épithéliomas. Et il nous semble parfaitement logique d'admettre qu'une tumeur épithéliale, à tendance proliférative prononcée, soit amenée, au cours de l'infiltration des tissus, à modifier la forme de ses cellules pour leur permettre de se faire plus aisément place au sein d'éléments plus ou moins serrés. Ainsi les cellules épithéliales prennent par endroits le type fuso-cellulaire, tout en conservant leur nature épithéliale, comme le prouve la formation de globes cornés. Il y a bien là, si l'on veut, métaplasie, au sens étymologique du mot, mais il s'agit uniquement, à notre avis, d'une métaplasie apparente, c'est-à-dire de forme et d'aspect, et non d'une métaplasie réelle, c'est-à-dire de fonction.

C'est pourquoi, et sans vouloir bien entendu nier la possibilité de l'association de tumeurs épithéliale et conjonctive malignes, nous pensons que sinon toutes, du moins une partie de ces tumeurs étiquetées épithélio-sarcomes ou carcino-sarcomes, doit être interprétée comme des tumeurs à tissu unique, des épithéliomas prenant en certains point l'aspect fuso-cellulaire, c'est-à-dire comme des épithéliomas fuso-cellulaires.

III. — CANCER :

2. — ÉTUDE ANATOMO-CLINIQUE

A propos des réactions locales et générales de l'organisme au cours du traitement des cancers du col par le radium. *Bull. Association française du Cancer*, juin 1922 et *Société de Biologie*, juin 1922. *Bulletin Association française du Cancer*, décembre 1922.

Traitement du cancer du col par le radium. Importance de l'étude du stroma conjonctivo-vasculaire (en collaboration avec G. Roussy). *Revue de Chirurgie*, décembre 1922.

La biopsie dans le diagnostic et le pronostic du cancer. *Journal Médical français*, novembre 1922.

Importance de l'histologie pour le traitement du cancer du sein (en collaboration avec R. Dupont). *Association française pour l'étude du Cancer*, janvier 1923.

A propos de la durée d'irradiation dans la curiethérapie des cancers malpighiens (en collaboration avec G. Roussy et Mme Laborde). *Association française pour l'étude du Cancer*, juin 1923.

Traitement des épithéliomas malpighiens de la cavité bucco-pharyngée (en collaboration avec G. Roussy et Mme Laborde). *Congrès du Cancer*. Strasbourg, juillet 1923.

A propos des métastases dans les cancers irradiés (en collaboration avec G. Roussy). *Association française pour l'étude du Cancer*, juin 1924.

Renseignements fournis par les biopsies en série dans le traitement des cancers de l'utérus par les radiations (en collaboration avec G. Roussy et Wickham). *Revue médicale de la Suisse romande*, juillet 1925.

Étude histologique des épithéliomas du col au cours du traitement par les radiations (en collaboration avec G. Roussy et Wickham). *Association française pour l'étude du cancer*, juillet 1925.

a) *Du point de vue clinique et thérapeutique*, nos observations sont très sensiblement comparables entre elles. Il s'agit d'épi-

théliomas du col de l'utérus, de volume restreint, et dont les bourgeons néoplasiques ont toujours été curettés après irradiation.

Les doses de rayonnement n'ont pas été particulièrement élevées chez les malades qui sont mortes, et les phénomènes constatés ne paraissent imputables, ni à l'emploi d'une dose de rayons importante, ni à la résorption rapide d'une tumeur volumineuse.

Chez les malades qui ont guéri de leur cancer, les doses de radium ont été plus élevées, et de plus nous avons associé ici la radiothérapie pénétrante à la curiethérapie. Or, ces malades n'ont pas présenté de phénomènes généraux graves, bien qu'il s'agisse de tumeurs comparables à celles du groupe précédent.

Ces faits mettent bien en valeur l'importance de la résistance de l'organisme vis-à-vis du traitement.

b) *Du point de vue hématologique*, les faits que nous avons rapportés frappent par leur opposition.

Il est évident que chacun des éléments du tableau hématologique — qu'il s'agisse du nombre des globules rouges, des globules blancs, du taux de l'hémoglobine, de l'index hémolytique, etc. — n'a pas de valeur absolue en lui-même et que eette valeur s'acquiert par le rapport de ces différents éléments les uns avec les autres. De plus, ces examens hématologiques doivent être renouvelés en série (tous les dix jours, par exemple), et c'est par leur étude comparative dans le temps qu'ils fournissent des résultats intéressants.

Le tableau hématologique correspondant à nos *cas favorables* est le suivant :

La stabilité du nombre des globules rouges ou l'accroissement progressif;

Une leucocytose moyenne, stable ou en décroissance, une polynucléose autour de 70 p. 100. Le retentissement de la thérapeutique sur le nombre des leucocytes restant fugace;

Les hématoblastes peu nombreux, isolés;

La stabilité ou l'ascension du taux de l'hémoglobine toujours assez élevée;

La stabilité de la résistance globulaire ou acheminement vers l'hyporésistance (la destruction se fait régulièrement en un lot principal);

La stabilité de la courbe de sédimentation avec un rapport voisinant 1;

La stabilité ou l'évolution vers l'hypocoagulabilité avec irrétractilité du caillot;

L'index hémolytique enfin est généralement bien au-dessus de la moyenne (à 1/70); souvent même très élevé (1/250).

Au contraire, le tableau hématologique correspondant à nos *cas défavorables* se caractérise par :

La variabilité du nombre de globules rouges qui décroît en général, avec altération du stroma globulaire, avec inégalité de leur forme et de leur volume (polychromatophilie, aspect crénelé, vacuolaire, annelé même).

La grande variabilité du nombre de globules blancs qui constitue une hyperleucocytose quelquefois considérable (jusqu'à 100 000) voisinant avec des chutes leucocytaires; c'est alors une réaction très exagérée du retentissement thérapeutique, ainsi qu'en témoigne le nombre souvent important des formes jeunes, La série myélogène est presque uniquement intéressée (95/100 de polynucléaires quelquefois, sans rapport avec une infection cliniquement révélée). L'éosinophilie est rare, fugace, inattendue. La désintégration protoplasmique et nucléaire des leucocytes est souvent très marquée.

Les hématoblastes habituellement nombreux se disposent en groupements ou en véritables agglutinats.

Le taux de l'hémoglobine, déjà bas, décroît encore;

La variabilité de la résistance globulaire, évoluant généralement vers l'hyperrésistance, montre une destruction s'opérant par petits lots distincts);

La chute rapide de la courbe de sédimentation qui, avec un tassement très bas, présente un rapport le plus souvent inférieur à 1;

La variabilité de la coagulabilité, fréquemment exagérée, présente un caillot particulièrement rétractile (nous avons indiqué plus haut le nombre exagéré des hématoblastes;

L'index hémolytique enfin, généralement peu élevé, paraît se rapprocher ainsi du taux normal.

Dans les cas à évolution clinique défavorable, l'index hétérolytique reste bas (au voisinage de (1/30) ou bien, lorsqu'il est élevé, qu'il tend à baisser parallèlement à l'aggravation de l'état général. Au contraire, dans les cas favorables, l'index hémolytique tend à s'élever. On peut donc se demander si cette propriété hétérolytique du sérum des cancéreux ne serait pas à rapprocher d'un pouvoir réactionnel lytique utile.

En résumé, tout en faisant les réserves que comportent de telles recherches qui demandent à être étayées sur des faits plus nombreux et sur d'autres localisations néoplasiques, nos premiers résultats montrent les faits suivants :

1° L'étude par biopsie en série d'un cancer du col de l'utérus, au cours du traitement radiothérapique, et celle des réactions hématologiques également poursuivies en série dans les conditions indiquées ci-dessus, donnent des renseignements qui marchent de pair et qui revêtent des types très différents suivant que l'évolution se fait vers la guérison ou vers l'envahissement progressif et la mort.

2° L'étude locale des réactions histologiques d'une tumeur, et notamment l'étude de son stroma conjonctif et de ses vaisseaux, semblent comporter des éléments de pronostic importants. C'est ainsi que l'altération du stroma avec lésions fibrinoïdes et flammèches nécrotiques, avant tout acte thérapeutique, doit être interprété comme un élément de pronostic défavorable. Par contre, un stroma intact peut se trouver momentanément lésé après l'action du radium, mais bientôt apparaissent les symptômes d'une cicatrisation rapide.

3° L'examen du sang des cancéreux paraît fournir un moyen de prévoir et de suivre les réactions générales de l'organisme au cours du traitement par les radiations. En effet, il ne faut pas seulement tenir compte des phénomènes de radio-sensibilité et de l'action locale des rayons sur le néoplasme, mais il est important aussi de connaître la manière dont l'organisme réagit pour en tirer des déductions pronostiques et des indications dans le mode de traitement à instituer.

Lorsqu'*avant tout traitement*, la formule hématologique est défavorable, l'irradiation par les rayons X ou γ du radium, pratiquée avec la technique et les méthodes habituelles, a tendance à accentuer les troubles généraux. Il y aura donc lieu dans ce cas, d'agir avec prudence et de modifier le mode habituel de distribution des doses de rayonnement.

Lorsque *avant tout traitement*, la formule hématologique est favorable, l'irradiation peut en amener momentanément l'altération, mais celle-ci est en général passagère et le pronostic reste bon.

Les effets du radium dans la thérapeutique des cancers sont à l'heure actuelle l'objet d'études histologiques intéressantes, et

ceci d'autant plus que les résultats fournis par l'examen microscopique sont parfois en contradiction apparente : action bienfaisante par destruction du néoplasme et stimulation du stroma dans son processus de métaplasie scléreuse; action défavorable caractérisée surtout par la nécrose du tissu conjonctivo-vasculaire, sans destruction des éléments cancéreux.

L'étude microscopique pratiquée au moyen de biopsies est susceptible de fournir des renseignements de divers ordres : elle permet de déterminer d'une part l'architecture et la morphologie des éléments néoplasiques et, d'autre part, l'état du stroma conjonctivo-vasculaire.

La nature histologique d'une tumeur, le mode d'évolution de ses éléments, leur vitalité apparente et la proportion de mitoses sont des éléments qui permettent d'en apprécier la radio-sensibilité et qui peuvent servir de base pour établir la technique du traitement par les radiations. Mais si l'examen des éléments tumoraux eux-mêmes présente un réel intérêt, les modifications du stroma ont également une grande importance. C'est à l'étude de ces dernières que nous nous sommes attachés dans ce travail.

Nous posons en principe qu'une même dose de radium, appliquée dans les mêmes conditions, chez deux sujets différents, en vue de détruire deux néoplasmes analogues, n'auront pas forcément la même action sur le stroma conjonctif. Celui-ci ne reste pas indifférent et l'on peut constater soit les signes d'une réaction de défense active, soit au contraire des signes de déficience plus ou moins prononcés.

Existe-t-il des éléments qui permettent de prévoir la modification dans l'un ou l'autre sens?

L'évolution favorable pourra être prévue, si l'on observe les réactions que nous avons rappelées au début de ce travail : sclérose, éosinophilie, réaction lympho-plasmatique.

Mais il est plus important encore de savoir comment le stroma conjonctif se comportera sous l'action du radium. Pour Rubens Duval, il ne peut pas y avoir de radiumthérapie efficace là où le tissu conjonctif est déficient. Nous allons plus loin encore et nous pensons que dans ce cas la curiethérapie employée avec la technique et les doses habituelles peut avoir un effet nuisible.

Un cancer qui se développe dans un organisme provoque des réactions locales que l'étude des biopsies en série met bien en évidence. Ce mode de réactions locales se traduit soit par des *signes efficaces de réaction de défense du stroma*, soit par des

signes de déficience; parmi ces derniers, les altérations des parois vasculaires paraissent être les plus importants. Toutefois ces modifications favorables ou défavorables du stroma conjonctif nous semblent directement liées au mode de résistance de l'organisme en général. C'est lui qui oriente dans tel ou tel sens les réactions locales du tissu conjonctivo-vasculaire d'une tumeur soumise au rayonnement du radium.

Ces faits ont, à notre avis, une réelle importance pratique, puisqu'ils peuvent guider la thérapeutique par le radium. En effet, celui-ci tend non seulement à détruire les éléments propres d'une tumeur, mais il agit en même temps sur le stroma et accentue la tendance à la *résistance* ou la *déficience locale*, qui déjà s'était manifestée avant le traitement.

Nous nous sommes attachés à classer les examens histologiques que nous avons pratiqués dans les cas de cancers du sein qui font l'objet de cette étude en deux catégories grossières : celle où le stroma qui entoure la tumeur présente des signes de défense efficace, et, d'autre part, celle où l'organisme reste indifférent, paraissant se laisser envahir passivement par le néoplasme.

Nos constatations microscopiques sur la morphologie de l'épithélioma proprement dit nous ont montré :

a) des nappes épithéliomateuses atypiques ou à stucture glandulaire répandues d'une façon diffuse et présentant des caractères d'activité cellulaire évidente;

b) des traînées cellulaires néoplasiques souvent grêles, largement séparées les unes des autres, et constituées par des éléments petits, foncés, à morphologie imprécise, parfois en voie d'atrophie.

D'autre part, l'étude du tissu conjonctif nous a permis d'observer :

a) soit un stroma « indifférent » sans métaplasie fibroblastique du tissu adipeux, sans métamorphisme de la substance fondamentale, sans sclérose, sans infiltration de cellules conjonctives libres ;

b) soit un stroma en réaction de défense cellulaire avec présence d'amas lymphoïdes ou de polynucléaires; avec présence le plus souvent de sclérose et surtout de sclérosehyaline tendant à encercler les formations néoplasiques.

Si l'on établit le rapprochement entre ces deux types extrêmes

de l'épithélioma et du stroma, on constate la coïncidence des premiers et des seconds. Nous avons donc été amenés à interpréter cette coïncidence d'images histologiques comme le résultat de l'action réciproque de la tumeur et de l'organisme et à classer, au point de vue histologique, nos observations en deux groupes : l'un où l'on note la défense du stroma et la déficience de la tumeur, cas à pronostic a *priori* favorable : l'autre où l'on constate l'activité néoplasique dans un stroma indifférent, cas à pronostic défavorable.

Suivant la mode thérapeutique employé, nous avons étudié séparément :

a) Malades opérées et non irradiées;
b) — irradiées après l'opération;
c) — irradiées avant l'opération;
d) — irradiées avant et après l'opération.

De la comparaison de ces quatres groupes, les deux premiers surtout (*a* et *b*) nous conduisent à envisager l'importance que prend l'examen histologique lorsqu'il s'agit de malades traitées par les rayons X après opération. Alors que dans le groupe *a* les évolutions cliniques post-opératoires n'ont pas sensiblement différé, quelle que soit la formule histologique du stroma, au contraire, dans le groupe *b*, sur 3 cas à formule histologique défavorable, nous enregistrons 3 morts rapides avec récidives ou généralisations. La seule guérison clinique que nous puissions apporter est justement celle où le stroma présentait des signes de défense efficace, spontanée. Nous sommes donc tout naturellement amenés à conclure que l'action post-opératoire des rayons X n'entraîne de résultat utile que lorsqu'elle coïncide avec un organisme résistant, et qu'elle est, au contraire, néfaste dans les autres cas. Les groupes *c* et *d*, dont les observations sont trop peu nombreuses pour nous permettre des conclusions du même ordre, comprennent cependant des cas qui ne s'opposent pas à l'interprétation que nous venons de donner des deux premiers groupes.

Les quelques faits que nous avons rapportés nous incitent a penser que l'examen histologique systématique peut avoir plus d'importance qu'on ne lui en accorde parfois au point de vue des indications de la thérapeutique par rayons X.

LES BIOPSIES EN SÉRIE DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS PAR LES RADIATIONS

Au moyen des biopsies en séries pratiquées au cours du traitement des tumeurs par les radiations, il est facile de suivre pas à pas le mode d'évolution des néoplasmes, les différentes modalités de destruction cellulaire, ainsi que les modifications conjonctives qui apparaissent au cours de la cicatrisation et de la guérison, ou de l'extension des lésions.

En effet, de nombreux facteurs individuels interviennent au cours du traitement des cancers par les radiations, et par conséquent au cours de l'évolution des lésions. Malgré la justesse des lois, comme celle de Bergonié et Tribondeau (loi de corrélation entre la fragilité rœntgénienne des cellules et leur activité reproductrice), il faut savoir que les réactions à l'égard des radiations varient à l'infini avec les individus. Il est donc intéressant de pouvoir suivre ces variations au microscope pendant le traitement.

Au cours de nos recherches, nous nous sommes efforcés de fixer les conditions les meilleures pour les prélèvements en séries, de façon à obtenir le plus de renseignements possible, et aussi d'établir quelles étaient les diverses éventualités qui pouvaient se présenter.

Rythme des prélèvements. — Pour permettre de suivre l'évolution morphologique des éléments néoplasiques et du stroma au cours du traitement par les rayonnements, il est indispensable de pratiquer les prélèvements à des moments déterminés et à des intervalles permettant aux modifications tissulaires de se révéler.

Au cours du traitement par les rayons X employés seuls, les modifications histologiques n'apparaissent suffisamment évidentes qu'aux environs du 15e ou 20e jour. A ce moment, en effet, on peut observer des modifications cellulaires traduisant l'atteinte du néoplasme et l'intégrité du stroma conjonctif, ou bien des modifications inverses portant sur le stroma et laissant intacts les éléments néoplasiques, ou bien encore l'absence de toute modification appréciable. Il va sans dire que cette division est un peu schématique et qu'entre ces diverses éventualités, pourront s'observer toutes sortes de modifications intermédiaires.

Mais ce qu'il faut retenir, du point de vue pratique, c'est que l'examen histologique pratiqué tous les 15 ou 20 jours, donnera ici le plus souvent des renseignements utiles.

Dans le traitement par le radium seul, dont l'action, on le sait, est particulièrement rapide, il est nécessaire de raccourcir les intervalles des prélèvements par biopsie.

Nous avons l'habitude de pratiquer le premier examen histologique au cours du traitement, dès que les appareils de radium sont enlevés, c'est-à-dire au bout de 6 ou 8 jours environ. Ensuite, on poursuivra le contrôle microscopique par des prélèvements pratiqués chaque semaine.

Dans le traitement par le radium et les rayons X combinés, les prélèvements seront faits suivant les règles que nous venons d'indiquer pour chacun des traitements utilisés séparément.

Renseignements à tirer des biopsies en série. — Ils relèvent de l'étude des modifications observées dans l'ensemble du tissu néoplasique : éléments épithéliomateux et stroma conjonctif qui les entoure. Les modifications histologiques porteront : sur les cellules épithéliomateuses; sur le stroma conjonctivo-vasculaire; sur les rapports entre les éléments cancéreux et le tissu envahi.

1. *Action sur les cellules épithéliomateuses.* — Comme tous les auteurs qui ont étudié cette question avant nous, nous avons constamment noté, après un temps de latence plus ou moins long, les modifications suivantes : dégénération cellulaire frappant à la fois le cytoplasme et le noyau; maturation évolutive; excitation proliférative ou action nulle.

Mais il est un point sur lequel nous croyons utile d'insister : c'est le rôle joué par le facteur temps. En effet, la dégénérescence cellulaire peut apparaître de façon précoce ou tardive; l'excitation prolifératrice peut être immédiate ou retardée. Il reste bien entendu que ces différentes altérations, survenant au cours du traitement, ne peuvent être appréciées que par comparaison avec les renseignements fournis par la biopsie pratiquée avant le traitement.

2. *Action sur le stroma conjonctivo-vasculaire.* — Plusieurs éventualités peuvent se présenter, suivant le degré d'altération du stroma constaté avant le début du traitement. Nous avons ailleurs, et particulièrement au Congrès de Strasbourg en 1923, insisté sur les différents aspects que peut offrir le stroma conjonctif qui, tantôt apparaît sous la forme d'un tissu fibroblas-

tique serré, bien vascularisé, riche en cellules libres, en mononucléaires, en lymphocytes et plasmocytes; tantôt, au contraire, sous la forme d'un tissu profondément altéré, parsemé de plages de tissu en état de nécrose fibrinoïde souvent disposées autour des vaisseaux. Ces deux aspects, avons-nous dit, paraissaient répondre à des degrés de vitalité différente du tissu de soutien. Il est logique d'admettre que le premier correspond à un tissu conjonctif en état de résistance efficace, tandis que le second, au contraire, traduit la déficience plus ou moins marquée du tissu interstitiel.

Or ces notions sont de la plus haute importance du point de vue thérapeutique; en effet, l'action du rayonnement pourra se manifester par une accentuation de l'état antérieur du tissu interstitiel, ou bien et plus rarement, par un renversement de la formule évolutive du stroma conjonctif.

Les données tirées de l'examen histologique des fragments prélevés au cours de l'évolution des cancers en général, de même que pendant l'action thérapeutique par les rayonnements, ne peuvent à l'heure actuelle apporter que des renseignements qui viennent s'ajouter aux données fournies par la clinique.

A PROPOS DE LA DURÉE D'IRRADIATION DANS LA CURIETHÉRAPIE DES CANCERS MALPIGHIENS

Les faits que nous avons observés nous ont amenés aux conclusions suivantes :

Chez une de nos malades (épithélioma malphigien à type intermédiaire, *sans mitoses visibles*, *avec stroma en bon état*), pour des doses égales, des durées d'irradiation différentes variant du simple au triple ont produit, sur une même tumeur, des résultats identiques au point de vue clinique et histologique.

Dans un second cas (épithélioma baso-cellulaire d'évolution lente à *mitoses très rares*, *avec stroma en bon état*), une guérison de marche normale a été obtenue par l'emploi d'une dose favorable donnée en un temps relativement court (4 jours).

Ces faits nous permettent de penser que l'étude des mitoses est à *elle seule insuffisante* pour nous autoriser à fixer l'intensité optima d'irradiation d'une tumeur. L'étude du stroma pourrait

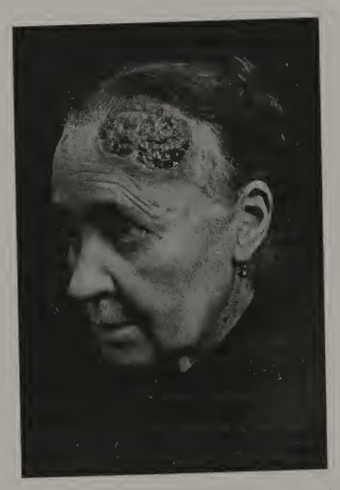


Fig. 39. — Mlle Les... *29 janvier 1923. Épithélioma à type intermédiaire datant de 1918. Début du traitement, 21 février 1923.*



Fig. 40. — Mlle *Les.., 15 juin 1923; cicatrisation complète de l'ulcération.*

vraisemblablement ajouter un élément important et nous aider dans cette détermination.

Il est permis de penser que les tumeurs susceptibles de guérir avec des techniques d'irradiation différentes sont celles dont le stroma présente des signes d'activité. Au contraire, un stroma déficient exigerait que l'intensité d'irradiation soit définie avec une précision beaucoup plus grande. Peut-être est-ce dans cette voie qu'il faut chercher des indications susceptibles d'être utilisées en radiothérapie.

RENSEIGNEMENTS TIRÉS DE L'ÉTUDE HISTOLOGIQUE DANS LE TRAITEMENT DES ÉPITHÉLIOMAS MALPIGHIENS PAR LES RADIATIONS

La différence de radio-sensibilité des épithéliomas malpighiens en rapport avec leur variété morphologique, quoique toujours vraie dans son ensemble, se trouve considérablement atténuée par les modifications apportées dans la technique du traitement par les radiations. Aussi l'étude seule de l'aspect morphologique des éléments néoplasiques d'une tumeur et même celle de sa morphologie évolutive sont insuffisantes pour fournir des indications en vue d'un traitement radiothérapeutique.

C'est pourquoi des auteurs tels que de Nabias et Forestier ont tenté de rechercher dans l'étude des mitoses un guide plus précis. Partis de cette notion fondamentale et classique depuis les travaux de Bergonié et Tribondeau, et de Regaud, que la phase de division de la cellule représente sa période de plus grande vulnérabilité vis-à-vis du rayonnement, ils ont cherché à établir le rapport qui existe entre le nombre des cellules en cariocynèse et celles au repos. C'est là ce qu'ils ont appelé « l'index cariocynétique ». Si celui-ci est élevé, de Nabias et Forestier préconisent une application de courte durée, si au contraire les mitoses sont rares, ils concluent à un rythme mitotique ralenti et à la nécessité d'une application de longue durée.

Le principe ainsi énoncé est particulièrement satisfaisant à l'esprit, mais il se heurte en p·atique à une difficulté insurmontable : celle d'établir un index cariocynétique précis. Les points de prélèvement des biopsies sont variables, et lorsqu'on a l'occasion de faire deux biopsies successives sur une même tumeur, on est frappé de la différence parfois considérable dans le nom-

bre relatif des mitoses. Nous avons à plusieurs reprises insisté sur ces faits.

Mais ces renseignements histologiques sont encore insuffisants pour nous permettre de prévoir quel sera l'effet du rayonnement sur telle ou telle tumeur, et il arrive souvent que des cancers de même type histologique et de même activité proliférative apparente ne se comportent pas de la même façon à l'égard d'une même application radiothérapique.

Nous pensons que l'étude du stroma conjonctivo-vasculaire peut fournir des renseignements très utiles à cet égard.

La participation du tissu conjonctivo-vasculaire au développement d'une tumeur est évidente, mais cette participation se fait suivant des modalités variables. Il est de notion courante que l'on peut rencontrer des aspects très divers dans le substratum conjonctif d'un néoplasme, et si certaines figures histologiques impliquent une vitalité normale ou exagérée du tissu interstitiel, d'autres, au contraire, telle que la nécrose fibrinoïde par exemple peuvent être logiquement interprétées d'une façon inverse, Mais la discrimination est délicate,

Les observations que nous avons rapportées au Congrès du Cancer de 1923 ont été groupées en 3 catégories :

1° Malades traités par RX ou Ra pour lesquels une seule biopsie avant traitement, a été pratiquée;

2° Malades suivis par biopsies en série au cours du traitement et après traitement;

3° Malades ayant subi antérieurement sans succès des applications de RX ou Ra.

D'une façon générale nous avons pu nous rendre compte que la coexistence dans une tumeur d'une activité mitotique intense et d'un stroma déficient était toujours suivie d'un insuccès thérapeutique. Inversement la rareté des mitoses et l'intégrité structurale du stroma correspondaient aux cas favorables du traitement.

Pour les cas intermédiaires, nos observations publiées en 1923 nous avaient seulement permis une tentative de classification, sans conclusion possible. Depuis nos recherches dans cet ordre d'idées, en collaboration avec le Pr G. Roussy, Mme Laborde et Wickham nous ont convaincu de la nécessité du contrôle histologique pour biopsies répétées, dont la comparaison de l'une à l'autre permettait seule de trouver un guide utile à la conduite du traitement.

IV. — ENSEIGNEMENT

Nous avons cru utile, dans l'exposé de nos travaux, de réserver une place à ce qui a trait à l'enseignement proprement dit. La raison d'être de cette quatrième partie repose sur la mise au point d'un appareil de micro-projection, et sur l'utilisation du cinématographe dans l'enseignement pratique de l'anatomie pathologique.

Appareil de microprojection. — Le principe de cet appareil repose sur la réflexion du faisceau lumineux sur un miroir plan à la sortie de l'oculaire du microscope. Ce dispositif renvoie l'image de l'objet examiné sur un écran placé en face de l'observateur et permet à ce dernier un examen facile, exempt de fatigue puisque les deux yeux travaillent normalement.

On conçoit tout d'abord la facilité avec laquelle deux ou plusieurs observateurs peuvent examiner simultanément une préparation, en discuter le diagnostic et ceci avec la faculté de montrer sans erreur possible les points intéressants.

D'autre part, on sait qu'à l'heure actuelle, les dessinateurs spécialisés en histologie deviennent de plus en plus rares, tandis que la microphotographie a fait des progrès considérables. Cet appareil comporte un coffret qui le transforme instantanément en chambre noire et permet de fixer sur la plaque sensible les détails d'une coupe démonstrative, sans qu'il soit besoin de points de repère souvent trompeurs, et surtout sans que l'on ait à déplacer quoi que ce soit. Il suffit de remplacer l'écran de projection par un châssis à rideau et quelques secondes après, la microphotographie est terminée. On peut, grâce à cet appareil, gagner un temps précieux et surtout réaliser une économie appréciable dans la reproduction jusqu'ici très coûteuse des images histologiques.

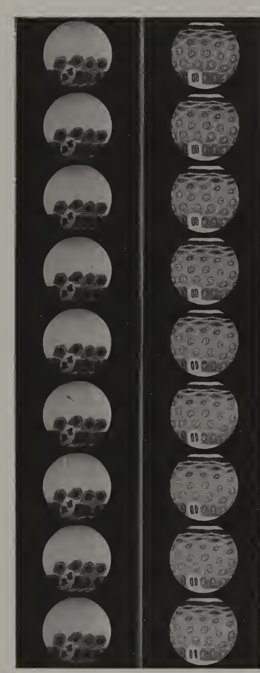


Temps d'ouverture du larynx et examen des cordes vocales.

Extirpation du testicule.

FILM HISTOLOGIQUE

Développement du revêtement malpighien.



Le revêtement cutané adulte. Phase de division d'une cellule basale.

L'appareil peut encore être utilisé pour faire des projections plus grandes et nous pouvons ici nous appuyer sur l'expérience qui en a été faite au laboratoire de parasitologie, sous la direction du Pr Brumpt.

Ajoutons enfin que l'on peut, grâce aux dispositifs appropriés, projeter et photographier les images obtenues au microscope soit en lumière polarisée, soit avec le condensateur parabolique à fond noir, soit avec les corps opaques, métaux, insectes, plantes, etc.

L'enseignement par le cinématographe. — Le film permet de diffuser pour le bénéfice du plus grand nombre des démonstrations pratiques qui ne peuvent être suivies dans leur exécution que par quelques-uns.

Aussi avons-nous pensé qu'en matière d'Anatomie pathologique on pouvait tirer un bénéfice considérable de cette méthode.

L'enseignement des autopsies représente un point capital des études médicales. C'est à la table de dissection que l'étudiant apprend l'Anatomie normale. C'est à la table d'autopsie qu'il doit rechercher les bases sur lesquelles s'appuieront ses connaissances en pathologie générale et spéciale. Malheureusement bien peu d'élèves peuvent assister avec fruit à l'exécution d'une autopsie et si les pièces anatomiques extirpées du cadavre peuvent à la rigueur être examinées en passant de main en main, il n'en est pas de même pour la technique d'extirpation qui ne peut être suivie utilement que par quelques-uns. Aussi avons-nous fixé sur le film les moindres détails des manœuvres d'extraction des organes, dans un ordre logique permettant le maximum de chances de ne rien abîmer et de ne rien oublier.

La première partie de cette bande comporte l'autopsie de la moelle, puis celle du cerveau et du cervelet et enfin celle des cavités abdominale et thoracique. Dans une deuxième partie, nous avons fixé les détails de la dissection et de la coupe d'élection de chaque organe séparément.

Dans un autre ordre d'idées, nous avons encore tenté d'utiliser le cinématographe à l'enseignement de l'anatomie pathologique microscopique. Trop souvent les descriptions orales des processus histologiques restent mal compris des étudiants ; les différentes étapes de la transformation tissulaire leur échappent ; grâce au dessin animé, nous avons pu réaliser schématiquement

une reconstitution de la vie cellulaire: la projection précise alors par des images concrètes les descriptions théoriques et permet d'obtenir une compréhension exacte des phénomènes tissulaires. — Nous sommes convaincus de l'efficacité de cette méthode d'enseignement et, si du côté histologique, nous n'avons encore fait qu'ébaucher la réalisation, nous nous promettons d'élargir de tous nos moyens notre champ d'action dans cette voie.

COULOMMIERS
Imprimerie Paul Brodard.
9714-10-27.